



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Fígado Gordo Não Alcoólico em Idade Pediátrica

Ana Beatriz Pires Costa

Abril'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Fígado Gordo Não Alcoólico em Idade Pediátrica

Ana Beatriz Pires Costa

Orientado por:

Dr.^a Sara Santos Valério de Azevedo

Abril'2019

Resumo

O Fígado Gordo Não Alcoólico (NAFLD) é atualmente a principal causa de doença hepática crônica em idade pediátrica.

Um risco aumentado de desenvolvimento de NAFLD associa-se, essencialmente, à obesidade (que é um dos principais responsáveis pelo grande aumento na prevalência do NAFLD nas últimas décadas), aos componentes da síndrome metabólica e à existência de predisposição genética.

O conhecimento da etiopatogenia e da história natural do NAFLD ainda é escasso e os critérios de rastreio e diagnóstico e as abordagens terapêuticas ainda não estão bem estabelecidos.

É uma doença geralmente assintomática, muitas vezes identificada de forma incidental em avaliações laboratoriais de rotina ou exames de imagem abdominal. Adicionalmente, sabe-se que o NAFLD pode evoluir durante a infância para doença hepática severa com consequências fatais ou necessidade de transplante hepático e que a implementação de estratégias numa fase precoce da doença tem-se demonstrado efetiva na regressão da mesma. Assim é essencial a identificação precoce desta patologia, que é sugerida pelo aumento sérico da alanina aminotransferase (ALT) e/ou pela evidência de esteatose hepática na ecografia abdominal.

O diagnóstico de NAFLD implica a exclusão de outras causas de elevação das transaminases e de infiltração de gordura hepática. No entanto, o *gold standard* para o diagnóstico definitivo é a biopsia hepática que, por ser um método invasivo, se associa a complicações que podem pôr em risco a vida do doente.

O tratamento recomendado como primeira linha é a melhoria dos hábitos alimentares e a atividade física, atendendo à elevada percentagem de obesidade em doentes pediátricos com NAFLD.

Vários estudos estão a ser desenvolvidos, em idade pediátrica, com vista a encontrar métodos de diagnóstico não invasivos e terapêuticas eficazes na identificação e tratamento do NAFLD.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Palavras-chave: Fígado Gordo Não Alcoólico; Esteato-Hepatite Não Alcoólica; População pediátrica; Obesidade; Síndrome Metabólica.

Abstract

Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is currently the leading cause of chronic liver disease in pediatric population.

An increased risk of NAFLD development is essentially associated with obesity (which is one of the main factors responsible for the large increase in the prevalence of NAFLD in the last decades), with the components of the metabolic syndrome and with genetic predisposition.

Knowledge of the etiopathogenesis and the natural history of NAFLD is still scarce and the screening and diagnostic criteria and the therapeutic approaches are still not well established.

It is a usually asymptomatic disease, often incidentally identified in routine laboratory tests or in abdominal imaging. Additionally, it is known that NAFLD may progress during childhood to severe liver disease with fatal outcomes or the need for liver transplantation and that the implementation of strategies at an early stage of the disease has been shown to be effective in the regression of NAFLD. Then, early identification of this disease is essential and it can be suggested by the increase of serum alanine aminotransferase (ALT) and/or the evidence of hepatic steatosis in abdominal ultrasound.

The diagnosis of NAFLD involves the exclusion of other causes of elevated transaminases and hepatic fatty infiltration. However, the *gold standard* for definitive diagnosis is liver biopsy, which is an invasive technique associated with life-threatening complications.

The improvement of eating habits and physical activity are recommended as first-line treatments, given the high percentage of obesity in pediatric patients with NAFLD.

Several studies are being developed, in pediatric patients, in order to find effective noninvasive diagnostic methods and therapies able to identify and to treat NAFLD.

The final work expresses the opinion of the author and not of the FML.

Keywords: Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Nonalcoholic Steatohepatitis; Pediatric Population; Obesity; Metabolic Syndrome.

Índice

Abreviaturas.....	6
Introdução	8
Epidemiologia.....	9
Etiopatogénese.....	10
História natural da doença	15
Complicações extra-hepáticas	17
Manifestações clínicas.....	20
Rastreio	21
Diagnóstico	25
Tratamento.....	42
Follow-up.....	54
Conclusão	55
Agradecimentos	57
Bibliografia.....	58
Anexos	64

Abreviaturas

- Fígado Gordo Não Alcoólico (NAFLD);
- Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH);
- Lipoproteína de alta densidade (HDL);
- Índice de massa corporal (IMC);
- Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL);
- Fator de necrose tumoral α (TNF- α);
- Interleucina 6 (IL-6);
- Recetor do tipo Toll (TLR);
- *Patatin like phospholipase domain containing 3 gene* (gene PNPLA3);
- Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2);
- Proteína reguladora da glicocinase (GCKR);
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- Coativador 1 α do recetor activado por proliferador do peroxissoma (PGC-1 α);
- Proteína microssomal de transferência de triglicéridos (MTTP);
- North American Association Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN);
- Alanina aminotransferase (ALT);
- Aspartato aminotransferase (AST);
- Gama-glutamyl-transferase (GGT);
- Razão AST/plaquetas (APRI);
- *NAFLD fibrosis score* (NFS);
- Citoqueratina 18 (CK18);
- Proteína de ligação ao retinol 4 (RBP-4);
- Inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI1);
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN);
- *NAFLD Activity Score* (NAS score);
- Elastografia Transitória (TE);
- Impulso de Força de Radiação Acústica (ARFI);
- Elastografia onda 2D-cisalhamento (2D-SWE);

- Ressonância Magnética por Imagem (RMI);
- Fração de gordura da densidade de prótons (PDFF);
- Elastografia por Ressonância Magnética (RME);
- Espectroscopia por Ressonância Magnética (RMS);
- Coeficiente de Atenuação Controlada (CAP);
- Treatment of NAFLD in Children (TONIC);
- American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD);
- Recetor ativado por proliferador do peroxissoma (PPAR);
- Ácido ursodesoxicólico (UDCA);
- Food and Drug Administration (FDA);
- Antagonistas do receptores de angiotensina II (ARAI);
- Ácido obetecólico (OCA);
- Recetor Farnesoide X (FXR)

Introdução

O Fígado Gordo Não Alcoólico (NAFLD) tornou-se a principal causa de doença hepática crônica no Mundo, afetando cerca de 25% da população mundial em 2018(1).

O NAFLD é definido pela evidência histológica de pelo menos 5% de esteatose hepática na ausência de outras causas de acumulação de gordura no fígado, tais como consumo excessivo de álcool, uso crônico de determinados fármacos (como por exemplo corticosteróides, amiodarona e metotrexato), hepatites víricas, doença de Wilson, hepatite autoimune, deficiência de alfa-1-antitripsina ou outras causas metabólicas(2,3).

O espectro do NAFLD pode variar desde Esteatose Simples a Esteato-Hepatite Não Alcoólica (NASH)(3–5). A Esteatose Simples corresponde à acumulação de gordura no fígado e presumia-se que seria uma condição benigna, mas dados mais recentes sugerem que esta pode evoluir para inflamação e fibrose(4). A NASH é caracterizada pela presença de esteatose hepática, inflamação e lesão hepatocelular, podendo associar-se ou não a fibrose e progredir para cirrose e consequentemente potencializar o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular(2,3).

O NAFLD relaciona-se com a obesidade e com a síndrome metabólica (caracterizada por hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, diminuição do colesterol HDL, Diabetes *Mellitus* tipo 2 e obesidade central). Quanto maior o número de componentes da síndrome metabólica, maior é o risco de desenvolver NAFLD (6).

A prevalência do NAFLD acompanha a da síndrome metabólica e suas componentes(7), destacando-se a importância da obesidade, como epidemia Mundial, cujo aumento da incidência, coincide com o aumento da prevalência de NAFLD que duplicou nos últimos 20 anos(8).

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar a epidemiologia, a etiopatogénese, a história natural da doença, as complicações extra-hepáticas, as manifestações clínicas, o rastreio, o diagnóstico, o tratamento e o *follow-up* do NAFLD.

Epidemiologia

Na população pediátrica a prevalência de NAFLD é cerca de 3-11%, aumentando para 40-70% entre crianças e adolescentes com excesso de peso ou obesas de países ocidentais(9).

A prevalência mundial da obesidade e excesso de peso tem aumentado a um ritmo alarmante, tendo passado de apenas 4% em 1975 para cerca de 18% em 2016 em crianças e adolescentes com idades entre os 5 e os 19 anos. Em 2016 estimou-se que cerca de 41 milhões de crianças com menos de 5 anos e 340 milhões de crianças e adolescentes entre os 5 e os 19 anos a nível mundial eram obesas ou tinham excesso de peso(10).

O aumento da obesidade infantil resulta de múltiplos fatores, como do aumento do consumo de alimentos *low-cost* ricos em gorduras, açúcar e sal, mas pobres em fibras e outros nutrientes, do elevado preço das frutas, vegetais e outros alimentos altamente nutritivos, do fácil acesso e do *marketing* de alimentos processados, *fast-food* e bebidas açucaradas e dos estilos de vida sedentários (11).

Com o aumento da prevalência da obesidade, aumentam também as complicações relacionadas com a mesma. O NAFLD é, assim considerado, a principal causa de doença hepática crónica em idade pediátrica(5,12,13).

A prevalência do NAFLD na população pediátrica tem sido difícil de determinar, uma vez que ainda não existem *guidelines* que estabeleçam os métodos de rastreio e diagnóstico desta patologia, havendo prevalências que variam entre 2% a 77% nos diversos estudos dependendo dos métodos de diagnóstico utilizados e das variações das idades, género, etnia e dos fatores de risco da síndrome metabólica existentes na população da amostra(4,9).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma maior prevalência de NAFLD em crianças e adolescentes entre os 11 e 13 anos de idade, de sexo masculino, com resistência à insulina, com apneia obstrutiva do sono, com pan-hipopituitarismo, de etnia hispânica e positivamente relacionado com o índice de massa corporal (IMC)(3,9,14).

Etiopatogénese

O NAFLD é uma complexa doença metabólica e pensa-se que o seu desenvolvimento ocorra devido ao desequilíbrio entre os mecanismos de síntese e os de eliminação de triglicéridos, havendo uma superação dos primeiros mecanismos o que resulta em acumulação lipídica a nível hepático. Os ácidos gordos no fígado têm origem na lipólise, na lipogénese de novo e na dieta, e a sua eliminação ocorre, por exemplo através da oxidação e da secreção dos ácidos gordos sob a forma de VLDL(4).

A etiopatogénese do NAFLD e da NASH foi inicialmente descrita mediante a “teoria dos dois impactos” (“two hit theory”). O primeiro impacto correspondia à acumulação de lípidos a nível dos hepatócitos, como consequência da hiperinsulinémia e da resistência à insulina, em resposta a uma suscetibilidade genética, a estilos de vida sedentários e a dietas hipercalóricas. O segundo impacto era caracterizado pelo stress oxidativo, disfunção mitocondrial, alteração dos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e ativação das células estreladas, sendo este processo responsável pela necrose, inflamação e fibrose intra-hepática (4,11).

Atualmente a teoria mais aceite é a dos “múltiplos impactos” considerando-se uma disfunção metabólica mais abrangente tendo em conta a interação de fatores genéticos e ambientais, bem como a interação entre diferentes órgãos e tecidos(15).

A etiopatogenia do NAFLD na população pediátrica ainda não é totalmente compreendida (16), existindo vários fatores que contribuem para o seu desenvolvimento.

1. Fatores pré-natais

Recentemente tem sido demonstrado que fatores pré-natais como a obesidade materna, a síndrome metabólica durante a gravidez, a diabetes gestacional e a restrição do crescimento intra-uterino contribuem para a patogénese do NAFLD(16).

Estudos recentes realizados em humanos mostram que existe uma relação entre o IMC da mãe e a acumulação de lípidos a nível hepático na descendência, sendo que na presença de obesidade materna ou diabetes gestacional (duas situações em que se esperam concentrações aumentadas de ácidos gordos não-esterificados) o excesso de lípidos que atravessa a placenta durante a gravidez resulta na acumulação ectópica de lípidos no feto nomeadamente a nível hepático, o que pode dever-se à imaturidade dos

adipócitos fetais que não são suficientemente desenvolvidos para o armazenamento de lípidos(16).

A alimentação materna durante a gravidez também parece estar relacionada com o desenvolvimento de NAFLD(16). Um estudo realizado em ratos demonstrou que a ingestão materna de uma dieta rica em lípidos iniciada antes do momento da concepção levou ao desenvolvimento de NAFLD na descendência durante a idade adulta, o que aconteceu mesmo na descendência que teve uma dieta pobre em lípidos desde o início da diversificação alimentar na infância. Para além disso, a β -oxidação realizada a nível das mitocôndrias foi menos eficiente nos ratos expostos a uma dieta rica em lípidos durante a gestação, predispondo à acumulação lipídica a nível hepático e ao desenvolvimento de NAFLD na idade adulta(16).

Outro fator pré-natal é a alteração do ambiente intra-uterino durante a gestação. A restrição do crescimento intra-uterino pode levar a muitas complicações crónicas e metabólicas em fases mais avançadas da vida (16).

2. Fatores pós-natais

2.1. Obesidade

O adequado desenvolvimento do tecido adiposo, aumento do número e tamanho dos adipócitos, é fundamental para manter a homeostasia lipídica e sensibilidade à insulina. Na obesidade, quando o desenvolvimento do tecido adiposo é ineficaz surge um estado de inflamação de baixo grau ao qual se associa autofagia de adipócitos e produção de adipocinas(16). Neste estado inflamatório de baixo grau há um aumento do fluxo de ácidos gordos livres do tecido adiposo para o fígado, simultaneamente com o aumento de citocinas pró-inflamatórias o que potencia o recrutamento de macrófagos no tecido adiposo, a estimulação da produção de TNF- α , IL-6 e espécies reativas de oxigénio e o aumento da lipólise nos adipócitos(16).

No fígado, o efeito combinado dos ácidos gordos livres e das adipocinas com origem no tecido adiposo aumentam o stress a nível do retículo endoplasmático com consequente ativação das células de Kupffer o que desencadeia a inflamação hepática promovendo o desenvolvimento de NASH. Este estado inflamatório gera dano dos hepatócitos, aumento do stress oxidativo e disfunção das mitocôndrias com consequente disfunção da capacidade metabólica do fígado(16).

2.2. Resistência à insulina

Resistência à insulina corresponde à incapacidade da insulina em reduzir os níveis séricos de glicose a níveis apropriados, impedindo a captação de glicose pelos tecidos(15).

A obesidade relaciona-se com a resistência à insulina. O aumento dos ácidos gordos livres nesta condição pode interferir com a utilização de glicose pelo músculo e promover a síntese de glicose pelo fígado. Por outro lado a diminuição da adiponectina, um péptido sensibilizador da insulina, na obesidade pode contribuir para a resistência hepática à insulina(17).

A resistência à insulina promove hiperglicemia, o que estimula o pâncreas a produzir mais insulina. No entanto, a hiperinsulinemia promove a captação de lípidos, a síntese de lípidos e a acumulação de lípidos nomeadamente a nível hepático, o que se traduz por esteatose hepática(17). A resistência à insulina e a hiperinsulinemia associam-se a alterações na β -oxidação dos ácidos gordos e na peroxidação lipídica, levando à formação e acumulação de metabolitos lipídicos tóxicos como as espécies reativas de oxigénio, causando lesão a nível dos hepatócitos(18).

2.3. Fatores dietéticos: Frutose

O consumo de frutose aumentou nas últimas décadas, associada à ingestão de comidas processadas com açúcares adicionados, correlacionando-se com o aumento da obesidade, da síndrome metabólica e do NAFLD(15).

A frutose estimula várias enzimas hepáticas lipogénicas independentes da insulina e um aumento da produção de VLDL e acumulação lipídica a nível hepático(15). Um aumento da ingestão de frutose relaciona-se com a apoptose dos hepatócitos, fibrose hepática, dislipidémia e aumento dos níveis séricos de ácido úrico. A frutose pode levar a um aumento da resistência à insulina e consequentemente a hiperinsulinémia(15).

Adicionalmente, em doentes com NAFLD a ingestão de frutose pode alterar a microbiota intestinal, que é também considerado um fator etiopatogénico(15).

O consumo crónico de frutose induz também resistência à leptina o que acelera a obesidade(15).

2.4. Microbiota intestinal

A relação fígado-intestino caracteriza-se por ser bidirecional. Nutrientes e fatores provenientes do lúmen intestinal alcançam o fígado através da circulação portal; ácidos biliares produzidos pelos hepatócitos são libertados no intestino delgado através do trato biliar(15).

A alteração da microbiota intestinal e o aumento da permeabilidade da barreira intestinal parecem estar envolvidos na lesão hepática e sua progressão(15).

Em condições fisiológicas, apenas uma pequena parte dos produtos bacterianos chegam ao fígado através da circulação portal(15). No entanto, a disbiose bacteriana pode danificar o epitélio intestinal e destruir as *tigh junction* das proteínas, que são importantes para prevenir que substâncias tóxicas do intestino tais como bactérias, etanol endógeno produzido pela flora intestinal e endotoxinas atinjam a circulação portal. Assim a alteração da permeabilidade da barreira vai aumentar o fluxo de toxinas para o fígado, estimulando a inflamação via TLR e a ativação dos recetores de reconhecimento das células de Kupffer(15).

A microbiota intestinal também exerce influência na secreção de ácidos biliares que regulam a digestão e metabolismo de nutrientes como hidratos de carbono e lípidos(18).

2.5. Fatores genéticos

Schwimmer et al. compararam um grupo de crianças com excesso de peso com NAFLD comprovado por biopsia hepática com um segundo grupo de crianças com excesso de peso mas sem NAFLD e verificaram que a presença de esteatose hepática era significativamente mais comum nos irmãos (59 vs 17%) e pais (78 vs 37%) das crianças com NAFLD(4).

Estudos têm demonstrado uma associação entre a suscetibilidade genética para NAFLD e o polimorfismo de determinados genes envolvidos na inflamação, no metabolismo lipídico e na oxidação(15).

Gene PNPLA3

O gene PNPLA3 (*patatin like phospholipase domain containing 3*) codifica a proteína adiponutrina, com maior expressão a nível dos adipócitos e dos hepatócitos(4). A função da adiponutrina ainda não é bem conhecida, mas pensa-se que esteja envolvida na regulação da lipogénese e lipólise.

A substituição da isoleucina pela metionina (I148M) resulta no comprometimento do metabolismo lipídico e secreção de VLDL, favorecendo a acumulação lipídica a nível hepático, potenciando o desenvolvimento de esteatose hepática, NASH, fibrose e carcinoma hepatocelular(19). No entanto, PNPLA3 I148M não é suficiente só por si, nem necessário para originar as condições acima referidas, sendo o mecanismo promotor da patogénese da NASH ainda desconhecido(19).

Proteína reguladora da glicocinase (GCKR)

A glicocinase regula o armazenamento e a utilização da glicose pelo fígado cuja atividade é regulada pela GCKR. Polimorfismo do gene da GCKR influencia a lipogénese e a progressão da fibrose no NAFLD(15).

Gene TM6SF2

TM6SF2 codifica uma proteína que regula conteúdo lipídico nos hepatócitos. A substituição do glutamato por lisina no codão 167, resulta num aumento da acumulação lipídica intrahepática. Este polimorfismo de nucleótido único no gene TM6SF2 está associado a um maior risco de esteatose hepática e lesão hepática, apesar do perfil lipídico favorável com baixos níveis séricos de colesterol total e de LDL(4).

Gene PPARGC1A

A proteína PGC-1 α (coativador 1 α do receptor activado por proliferador do peroxissoma) expressa pelo gene PPARGC1A está envolvida em aspetos chave do desenvolvimento de NAFLD(15). Nos hepatócitos a proteína PGC-1 α estimula a gliconeogénese e a β -oxidação dos ácidos gordos. PCG-1 α regula a expressão de diversos genes envolvidos na gluconeogénese hepática. Num estudo feito em ratos verificou-se que o knockout do gene PPARGC1A potenciou o desenvolvimento de esteatose hepática(15).

Proteína microsomal de transferência de triglicéridos (MTTP)

A MTTP é uma proteína envolvida na formação e secreção de VLDL no fígado. Polimorfismos genéticos a nível do gene da MTTP podem modificar metabolismo lipídico ao alterar a função desta proteína, levando a uma diminuição da secreção de lípidos pelos hepatócitos(15). Vários polimorfismos associados ao gene da proteína MTTP foram identificados, sendo que uns se relacionam com a patogénese de NAFLD,

enquanto outros ao interagir com a idade, resistência à insulina e IMC, aumentam o risco de desenvolvimento de NAFLD(15).

História natural da doença

Na população em geral, a NASH é uma condição dinâmica que pode regredir para esteatose simples, manter-se num estado de latência, ou progredir até um grau avançado de fibrose e evoluir para cirrose – estadio F4 de fibrose (Tabela 1)(19).

Estudos indicam que o grau de fibrose é a principal característica preditiva da gravidade da doença hepática, da necessidade de transplante hepático e da mortalidade de etiologia hepática em doentes com NAFLD. A análise de biopsias hepáticas sequenciais nos adultos, revelam que a fibrose hepática progride a uma taxa de aproximadamente um estadio por década, sugerindo que F2 fibrose irá progredir para cirrose dentro de 20 anos. No entanto, o ritmo de progressão e regressão de fibrose é diferente para cada individuo. Em alguns casos a fibrose rapidamente diminui com a melhoria da NASH, enquanto noutros a fibrose persiste ou agrava mesmo após a resolução da NASH. A progressão da fibrose em doentes com NASH tem sérias implicações, porque em estadios avançados de fibrose verifica-se a inutilidade dos esforços na regeneração da arquitetura hepática, o que aumenta o risco de cirrose e carcinoma hepatocelular (19).

Pouco se sabe acerca da história natural do NAFLD na população pediátrica dado a falta de estudos longitudinais prospetivos, o que faz com que continue a haver incertezas quanto ao prognóstico da doença(3). No entanto, apesar da falta de dados sabe-se que 15% das crianças com NAFLD tem pelo menos estadio F3 fibrose aquando do diagnóstico(20). Para além disso está bem documentado, que o espectro completo de NAFLD, desde a esteatose simples, à NASH, à fibrose e até à cirrose, pode ocorrer durante a infância(3). Contudo desconhece-se se a doença inicia por esteatose simples e progride para NASH ou se pode iniciar sob a forma de NASH(21).

Existe um estudo coorte retrospectivo em que foram seguidas 66 crianças durante 20 anos, com vista a perceber a progressão do NAFLD e o seu prognóstico. Neste estudo, verificou-se que as crianças com NAFLD tinham um risco 14 vezes maior de

progressão para doença hepática severa ou morte quando comparadas com as crianças sem NAFLD(3).

O carcinoma hepatocelular faz parte do espectro desta doença nos adultos, já em idade pediátrica é extremamente raro(3). Múltiplos estudos em adultos demonstraram que o NAFLD é um fator de risco para o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, mesmo na ausência de cirrose(5). Na população pediátrica foi identificado o primeiro caso de carcinoma hepatocelular, por Nobili et al., numa criança de 7 anos obesa, com diagnóstico de NAFLD comprovado por biopsia hepática, apresentando esteatose hepática sem evidência de NASH, fibrose ou cirrose(5,22).

O desenvolvimento de carcinoma hepatocelular na ausência de fibrose ou cirrose coloca a hipótese do papel de outros fatores tais como a síndrome metabólica, a obesidade, a resistência à insulina, ou o stress oxidativo no desenvolvimento do mesmo nestes doentes(5). Estas descobertas demonstram que o NAFLD em idade pediátrica pode progredir para doença hepática severa (cirrose, carcinoma hepatocelular) com consequências fatais ou necessidade de transplante hepático. No entanto, são necessários estudos prospetivos com amostras maiores para validar estes achados e para uma melhor compreensão da história natural da doença na população pediátrica(3).

Tabela 1: Estádios de fibrose hepática

Estádios de fibrose hepática	
F0	Ausência de fibrose
F1	Fibrose perisinusoidal ou periportal
F2	Fibrose perisinusoidal e fibrose periportal
F3	Fibrose e ponte
F4	Cirrose

Nota: Estádios entre F1 e F4: qualquer grau de fibrose; estádios \geq F2 : fibrose significativa; estádios \geq F3: fibrose avançada

Adaptado de: Diehl AM et al. Cause, Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. 2017(19)

Complicações extra-hepáticas

Evidências recentes sugerem que o NAFLD na população pediátrica se associa a doença cardiovascular, a diabetes *mellitus* tipo 2, a deficiência de vitamina D e a diminuição da densidade mineral óssea.

Os mecanismos envolvidos nas complicações extra-hepáticas ainda não são completamente compreendidos, mas pensa-se que se deva a uma interação entre múltiplos fatores como os mediadores pró-inflamatórios, stress oxidativo, resistência à insulina e lipotoxicidade(5).

1. Doença cardiovascular

A principal causa de morte em doentes com NAFLD é a doença cardiovascular(2).

Em idade pediátrica tem se verificado, com o aumento do número de diagnósticos de NAFLD, uma maior evidência da associação entre NAFLD e o risco de síndrome metabólica(21).

Num estudo caso-controlo verificou-se que crianças obesas com NAFLD comprovado por biopsia hepática apresentavam maiores valores séricos de colesterol total, LDL, triglicéridos, glicose em jejum e valores mais elevados de pressão arterial (parâmetros que indicam um maior risco cardiovascular) do que crianças obesas sem NAFLD(5).

Existem vários outros estudos efetuados em crianças que visam correlacionar NAFLD com o risco de doença cardiovascular.

A prevalência de hipertensão, num estudo longitudinal que incluiu 382 crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática, foi de 36% à data do diagnóstico e de 21% na 48ª semana de *follow-up*. Para além disso, verificou-se que das crianças com esteatose severa, 45,2% tinham hipertensão, havendo assim uma associação entre o grau de gravidade da esteatose hepática e uma maior probabilidade de hipertensão(5,21).

A espessura da camada íntima-média das artérias carótidas é uma forma de avaliação de aterosclerose subclínica e risco cardiovascular e tem sido utilizada em vários estudos de NAFLD na população pediátrica(21). Em dois estudos, que incluíram crianças obesas com diagnóstico ecográfico de NAFLD, verificou-se que a espessura da camada íntima-média das artérias carótidas era superior naquelas com suspeita de esteatose hepática. No entanto, num estudo em crianças com NAFLD comprovado por

biopsia hepática não se verificou diferença na espessura da camada íntima-média das artérias carótidas quando comparado com o grupo controle. As diferenças de resultados nos diversos estudos podem dever-se às diferenças nas metodologias e às dimensões reduzidas das amostras(21).

Vários estudos têm demonstrado, consistentemente, uma associação entre NAFLD e alterações estruturais e funcionais a nível cardíaco. Sert et al. verificaram que crianças obesas com NAFLD apresentavam um aumento significativo da massa ventricular esquerda associada a disfunção diastólica quando comparadas com crianças magras ou obesas sem NAFLD(5). Alguns estudos também demonstraram uma correlação positiva entre a disfunção cardíaca e a gravidade histológica a nível hepático. Num estudo de Pacifico et al. o ecocardiograma com doppler efetuado em 108 crianças obesas demonstrou disfunção sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo mais severa nas crianças obesas com NASH quando comparadas com crianças com esteatose simples ou sem NAFLD(5). Num outro estudo em 50 crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática, Fintini et al. concluíram uma maior hipertrofia ventricular esquerda, remodelação concêntrica e dilatação da aurícula esquerda nas crianças com NASH do que naquelas que apenas apresentavam esteatose simples(5).

2. Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2)

Estudos em adultos demonstraram maior probabilidade de desenvolvimento de DM2 em doentes com NAFLD. Os estudos também comprovaram que a DM2 é um fator de risco independente na progressão desta patologia. Nas crianças verifica-se uma correlação entre a esteatose hepática e o aumento do risco de resistência à insulina(5).

Apesar da evidência de uma maior prevalência de síndrome metabólica e resistência à insulina em crianças com NAFLD, a prevalência de DM2 ou pré-diabetes em crianças com NAFLD ainda não está bem estabelecida, variando nos diversos estudos. Num estudo de Manco et al. com 122 crianças com NAFLD comprovado por biópsia hepática a prevalência de DM2 foi de cerca de 2%. Noutros dois estudos retrospectivos, um realizado com 43 crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática a prevalência de DM2 foi de aproximadamente 14%, enquanto num outro a prevalência de DM2 foi de sensivelmente 7%. No entanto, estes estudos foram limitados pela dimensão reduzida da amostra, pela falta de correlação com a gravidade histológica e pela natureza transversal dos estudos(5).

Num estudo que incluía adolescentes submetidos a cirurgia bariátrica verificou-se que a prevalência da diabetes foi de cerca de 14%, mas mais importante verificou-se que a diabetes foi o único preditor significativo da presença de esteatose hepática. Esta correlação entre a DM2 e a gravidade histológica foi confirmada por um estudo transversal mais recente incluindo 675 crianças com NAFLD comprovado por biópsia hepática. Neste estudo a prevalência de pré-diabetes e DM2 foi de 23,4% e 6,5% respetivamente. Um aspeto importante verificado neste estudo foi que crianças com pré-diabetes ou DM2 tinham maior probabilidade de desenvolvimento de NASH. Deste modo, estudos efetuados na população pediátrica indicam que DM2 é um fator de risco para a progressão de NAFLD com possível aumento da mortalidade e da morbilidade(5).

3. Deficiência de vitamina D

O défice de vitamina D está associada com a obesidade na infância e na idade adulta. Adultos com NAFLD apresentam uma maior prevalência de deficiência de vitamina D, havendo uma correlação entre os reduzidos níveis séricos de vitamina D e a gravidade histológica do NAFLD. De uma forma semelhante estudos na população pediátrica demonstraram uma maior prevalência de défice de vitamina D em crianças com NAFLD, mas a correlação entre o défice de vitamina D e a gravidade histológica foi contraditória(5).

4. Osteopenia e osteoporose

A osteoporose é mais frequente em doentes com doença hepática crónica. Os vários estudos efetuados em crianças concluíram a existência de uma densidade mineral óssea inferior em crianças com NAFLD e uma correlação positiva com a gravidade histológica de NAFLD, sendo que entre crianças com NAFLD as que apresentavam NASH tinham uma densidade mineral óssea inferior. O papel do NAFLD na osteoporose ainda não está bem definido, pela falta de estudos longitudinais(5).

5. Síndrome de Apneia obstrutiva do sono (SAOS)

SAOS foi identificado como estando associado com NAFLD, NASH e fibrose independentemente da idade, sexo e IMC nos adultos. Em dois estudos efetuados em crianças com NAFLD comprovado por biópsia hepática, a avaliação polissonográfica

demonstrou uma prevalência de SAOS de cerca de 60%. Para além disso foi verificado que o SAOS se associa com a NASH e a gravidade da fibrose hepática.

A progressão do NAFLD mediante a presença de SAOS pode dever-se a um estado de hipoxia que se associa a stress oxidativo ou a uma alternância de hipoxemia com normoxémia que pode causar uma lesão de isquemia-reperfusão a nível hepático(5).

6. Qualidade de vida

Num estudo foi identificado que cerca de 39% das crianças com NAFLD tinham uma pior qualidade de vida, sendo a fadiga, a dificuldade em dormir, a falta de concentração e a tristeza as maiores responsáveis pela diferença na avaliação da qualidade de vida quando comparadas com o grupo controlo. Para além disso, estudos demonstraram, que crianças com NAFLD apresentavam mais sintomas depressivos e de ansiedade(23).

Manifestações clínicas

A maioria dos doentes pediátricos, com NAFLD, são assintomáticos. Alguns apresentam sintomas inespecíficos como fadiga e dor abdominal, especialmente a nível do quadrante superior direito por estiramento da cápsula hepática.

O exame objetivo pode demonstrar aumento do perímetro abdominal e do IMC, *acantose nigricans* (que é um sinal típico de resistência à insulina e que tem sido observada em cerca de um terço a metade dos doentes com NAFLD comprovado por biopsia), hepatomegalia (que pode ser detetada em mais de 50% dos doentes) e raramente esplenomegalia associada geralmente a estadios mais avançados de doença hepática(5,11,13).

Rastreio

O NAFLD é uma doença geralmente assintomática, sendo frequentemente identificada de forma incidental aquando da realização de avaliações laboratoriais de rotina ou exames de imagem abdominal, como ecografia ou tomografia computadorizada.

A identificação precoce de crianças/adolescentes com NAFLD é importante. Esta patologia pode progredir durante a infância e as modificações do estilo de vida, como a redução do peso corporal, têm-se demonstrado efetivas na reversão da história natural do NAFLD e mesmo da NASH, particularmente quando iniciadas em estádios precoces da doença(3,20).

1. Populações em que se deve considerar o rastreio

O rastreio pode ser considerado quando há risco aumentado de desenvolvimento de NAFLD, nomeadamente:

- Em crianças obesas ou com excesso de peso;
- Na presença de fatores de risco cardiometabólico como resistência à insulina, pré-diabetes, diabetes, dislipidémia e obesidade abdominal;
- Em crianças de etnia hispânica;
- Quando há forte predisposição genética para NAFLD;
- Mediante história familiar de obesidade, de DM2, de resistência à insulina e de NAFLD;
- Em situações de baixo peso neonatal associado a uma recuperação rápida do peso;
- Quando são realizadas dietas ricas em frutose;
- Na presença de SAOS ou pan-hipopituitarismo(3,13,20).

As *guidelines* da NASPGHAN (North American Association Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) recomendam iniciar o rastreio entre os 9 e os 11 anos de idade em todas as crianças obesas ($\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$) e em crianças com excesso de peso ($\text{IMC} \geq \text{percentil } 85$ e $< \text{percentil } 95$) com fatores de risco adicionais (obesidade central, resistência à insulina, pré-diabetes ou diabetes, dislipidémia, síndrome apneia obstrutiva do sono ou história familiar de NAFLD/NASH). A NASPGHAN refere ainda que o rastreio pode ser considerado em idades mais precoces em doentes com fatores de risco tais como obesidade severa, história familiar de NAFLD/NASH ou hipopituitarismo e que se pode considerar o

rastreio de irmãos e pais de crianças com NAFLD, caso tenham fatores de risco conhecidos para a patologia em causa (obesidade, etnia hispânica, resistência à insulina, pré-diabetes, diabetes, dislipidemia) (Tabela 2) (3,20).

2. Testes de rastreio

O doseamento sérico da alanina aminotransferase (ALT) é um método económico, minimamente invasivo e tem uma sensibilidade aceitável. No entanto, doentes com NAFLD podem apresentar valores de ALT dentro dos valores de referência, o que não é a favor da sensibilidade deste biomarcador (13). Vários estudos têm sido realizados com o intuito de avaliar qual o melhor valor a considerar para a ALT como limite superior do normal para deteção de NAFLD em idade pediátrica, verificando-se resultados diferentes (13,20).

Atualmente, é amplamente aceite, que o grau de elevação de ALT não se correlaciona com a presença ou gravidade dos achados histológicos de NAFLD, podendo haver crianças/adolescentes com valores séricos de ALT sem alteração ou com uma ligeira elevação sérica do mesmo que apresentem fibrose em estadio avançado evidenciada na biopsia hepática (13).

A aspartato aminotransferase (AST) e gama- glutamil-transferase (GGT) ainda não foram testadas individualmente como teste de rastreio de NAFLD na população pediátrica. A presença de um valor sérico de ALT elevado concomitantemente com valores séricos de AST e GGT elevados associa-se a um estadio histológico da doença mais grave. Valores séricos de AST e GGT elevados na presença de um valor sérico de ALT normal pode associar-se a uma patologia diferente de NAFLD.

Os métodos de imagem têm sido também utilizados como testes de rastreio.

A ecografia abdominal realizada por rotina apesar de ser um método de imagem acessível, seguro e pouco dispendioso não é bom na deteção de esteatose no doente pediátrico uma vez que apresenta baixa sensibilidade e especificidade, principalmente na deteção de baixos graus de esteatose, isto é que envolvam menos de 33% dos hepatócitos. Para além disso a ecografia é imprecisa na quantificação de esteatose. Equipamentos de ecografia mais precisos têm vindo a ser desenvolvidos, no entanto ainda não são de fácil acesso(13,20).

A ressonância magnética por imagem e a espectroscopia por ressonância magnética têm demonstrado ser precisas na deteção e quantificação de esteatose hepática em adultos e crianças/adolescentes. Estas técnicas de imagem não são

amplamente utilizadas como métodos de rastreio pelo custo elevado, dificuldade de acesso e pela falta de *cut-offs* validados para determinar NAFLD. No entanto, a ressonância magnética já é utilizada na prática clínica de alguns centros pediátricos na quantificação de esteatose(20).

A esteatose hepática é também, por vezes, identificada na tomografia computadorizada. Através de dados recolhidos na população adulta e pediátrica verifica-se que a tomografia computadorizada apresenta uma sensibilidade de 46% a 72% e uma especificidade de 88% a 95%. Porém, não é tipicamente utilizada como método de rastreio de NAFLD pelo risco de exposição à radiação(20).

O teste de rastreio recomendado pela NASPGHAN é assim, o doseamento sérico da alanina aminotransferase (ALT), referindo que a sua interpretação se deve basear num valor de limite superior do normal específico ao sexo da criança em questão (22 U/L no sexo feminino e 26 U/L no sexo masculino) (Tabela 2)(20).

A NASPGHAN sugere ainda que as crianças com valores séricos de ALT persistentemente aumentados (>3meses) superiores a 2 vezes o limite superior do normal devem ser avaliadas quanto à presença de NAFLD ou outras causas de hepatite crónica e que um valor de ALT superior a 80U/L deve suscitar uma grande preocupação clínica e avaliação atempada pela elevada probabilidade de doença hepática (Tabela 2) (20).

A NASPGHAN não recomenda a utilização de ecografia abdominal como teste de rastreio devido a uma especificidade e sensibilidade inadequada deste método. No entanto, a não recomendação deste método de imagem no rastreio é controversa, uma vez que crianças/adolescentes com evidência de NAFLD na ecografia podem ter valores séricos de ALT normais e também por estar documentado estádios de fibrose avançada em crianças com valores de enzimas hepáticas normais(3,20).

Caso o teste de rastreio seja normal, a NASPGHAN recomenda repetir o doseamento sérico de ALT a cada 2 a 3 anos se os fatores de risco permanecerem inalterados. No entanto, recomenda um doseamento sérico de ALT mais precoce caso haja um aumento do número ou da gravidade dos fatores de risco (por exemplo aumento de peso ou desenvolvimento de outras patologias associadas a um elevado risco de NAFLD como DM2 ou SAOS) (Tabela 2) (20).

Tabela 2: Recomendações da NASPGHAN em relação ao rastreio

Recomendações da NASPGHAN em relação ao rastreio	
1.	<p>Em determinadas crianças deve ser efetuado o rastreio de NAFLD (Força 1, evidência A).</p> <p>a) Considerar iniciar rastreio entre os 9 e os 11 anos de idade em todas as crianças obesas ($\text{IMC} \geq$ percentil 95) e em crianças com excesso de peso ($\text{IMC} \geq$ percentil 85 e $<$ percentil 95) com fatores de risco adicionais (obesidade central, resistência à insulina, pré-diabetes ou diabetes, dislipidemia, síndrome de apneia obstrutiva do sono ou história familiar de NAFLD/NASH) (Força 1, evidência B);</p> <p>b) Considerar rastreio em idades mais precoces em doentes com fatores de risco tais como obesidade severa, história familiar de NAFLD/NASH ou hipopituitarismo (Força 2, evidência B);</p> <p>c) Considerar o rastreio de irmãos e pais de crianças com NAFLD, caso tenham fatores de risco conhecidos para a patologia em causa (obesidade, etnia hispânica, resistência à insulina, pré-diabetes, diabetes, dislipidemia) (Força 2, evidência C).</p>
2.	<p>Atualmente o melhor teste de rastreio para o NAFLD na população pediátrica é o doseamento sérico de ALT, porém apresenta limitações (Força 1, evidência B).</p> <p>a) A interpretação do ALT deve ser baseada num valor de limite superior do normal específico ao sexo da criança em questão (22 U/L no sexo feminino e 26 U/L no sexo masculino) e não nos parâmetros de referência considerados pelos diferentes laboratórios (Força 1, evidência A);</p> <p>b) Crianças com valores séricos de ALT persistentemente aumentados (>3 meses) superiores a 2 vezes o limite superior do normal devem ser avaliadas quanto à presença de NAFLD ou outras causas de hepatite crónica (Força 1, evidência C);</p> <p>c) Um valor de ALT superior a 80U/L deve suscitar uma grande preocupação clínica e avaliação atempada pela elevada probabilidade de doença hepática (Força 2, evidência C);</p> <p>d) Não recomenda a utilização de ecografia abdominal como teste de rastreio devido a uma especificidade e sensibilidade inadequada deste método (Força 1, evidência B).</p>
3.	<p>É recomendado repetir rastreio do NAFLD (Força 2, evidência C)</p> <p>a) Considerar repetir o doseamento sérico de ALT a cada 2 a 3 anos se os fatores de risco permanecerem inalterados (Força 2, evidência C);</p> <p>b) Considerar repetir o doseamento sérico de ALT mais precocemente, caso haja um aumento do número ou da gravidade dos fatores de risco (por exemplo aumento de peso ou desenvolvimento de outras patologias associadas a um elevado risco de NAFLD como DM2 ou SAOS) (Força 2, evidência C).</p>

Adaptado de: Vos MB et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. 2017(20)

Diagnóstico

O NAFLD é um diagnóstico de exclusão. Assim perante a suspeita desta patologia devem ser excluídas outras causas de elevação transaminases e de infiltração de gordura hepática, tais como hepatites víricas, hepatite auto-imune, doenças metabólicas/genéticas (como a doença de Wilson), substâncias hepatotóxicas, entre outras (Tabela 3). Esta abordagem é importante, porque exclui patologias que teriam um tratamento diferente do NAFLD (3,20).

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais de Esteatose hepática

Diagnósticos diferenciais de Esteatose hepática			
Genético/metabólico	Sistémico	Nutricional	Substâncias hepatotóxicas
Deficiência de α 1-antitripsina	Hepatite auto-imune	Obesidade	Amiodarona
Doença de Wolman (deficiência de lipase ácida lisossomal)	Doença celíaca	Nutrição parentérica	Corticosteróides
Defeitos congénitos de glicosilação	Fibrose quística	Desnutrição proteica	Metotrexato
Defeitos da β -oxidação de ácidos gordos	Diabetes tipo 1	Anorexia nervosa	Certos antipsicóticos
Galactosemia	Hepatite C	Caquexia	Certos antidepressivos
Doença de armazenamento de glicogénio	Doença inflamatória intestinal	Perda rápida de peso	Terapia antirretroviral altamente ativa
Fructosemia	Síndrome de Reye		Ácido valproico
Tirosinemia tipo 1	Síndrome do ovário poliquístico		Toxinas (álcool, pesticidas,...)
Doença de Wilson	SAOS		
	Doenças da tiroide		
	Doenças hipotálamo-hipófise		

Adaptado de: Ciocca M et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new epidemic in children. 2016; Vos MB et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. 2017; Vajro P et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. 2012 (11,13,20)

Parâmetros antropométricos

A obesidade central é um fator major no desenvolvimento de NAFLD, apresentando uma maior influência como característica preditiva da esteatose hepática do que o IMC.

Nas crianças o perímetro abdominal é um prático parâmetro antropométrico na identificação da obesidade central, capaz de prever um risco aumentado de resistência à insulina e de síndrome metabólica. Um aumento do perímetro abdominal está associado a um aumento do risco de esteatose e fibrose hepática(13).

Parâmetros Laboratoriais

A suspeita de NAFLD surge geralmente quando há um aumento sérico das enzimas hepato-biliares (principalmente da ALT) e/ou evidência de esteatose hepática na ecografia, geralmente em crianças obesas. No entanto, perante valores normais de ALT não é possível excluir esteatose hepática ou progressão da doença para um estadió avançado de fibrose ou mesmo cirrose e a ecografia não é um método preciso na detecção e quantificação de esteatose hepática(13).

O NAFLD pode ser considerado a manifestação hepática da síndrome metabólica(13).

A hiperinsulinemia, como efeito da resistência à insulina, é um fator preditor sensível mas não específico de NAFLD e consequentemente inadequado como indicador único desta patologia. No entanto, pode ser considerado um fator preditor do grau de progressão da fibrose hepática. Alterações na prova de tolerância à glicose oral podem também sugerir NAFLD(13).

A hipertrigliceridemia é outro biomarcador frequentemente encontrado em crianças obesas com NAFLD. Oliveira et al. demonstraram uma correlação positiva entre os valores séricos de ALT e triglicéridos nos doentes pediátricos. Outros estudos demonstraram que em doentes com suspeita de NASH, os valores séricos de ALT eram significativamente maiores em indivíduos com triglicéridos aumentados. O perfil lipídico aterogénico de crianças com NAFLD correlaciona-se com a gravidade da lesão hepática(13).

A hiperuricemia verifica-se na maioria dos indivíduos que apresentam síndrome metabólica, e foi proposto como um fator preditor independente de NAFLD em adultos e crianças. A hiperuricemia associa-se provavelmente a um elevado consumo de frutose

relacionando-se com o grau de progressão de fibrose hepática(14). Para além disso, de acordo com um estudo recente a síntese de ácidos gordos livres relaciona-se com a síntese de novo de purinas, o que acelera a produção de ácido úrico. O ácido úrico é produzido principalmente no fígado e uma pequena porção no intestino delgado, dependendo a sua produção do consumo de alimentos ricos em purinas, como carne vermelha ou marisco(24).

Os níveis séricos de IgA encontram-se elevados em cerca de 25% dos casos de NAFLD/NASH, mas o seu valor diagnóstico ainda não é claro. Em várias doenças hepáticas crónicas, incluindo NAFLD tem sido descrito um aumento sérico dos anticorpos anti-transglutaminase tecidual IgA, havendo relatos de crianças obesas com coexistência de doença celíaca silenciosa e NAFLD(13).

Aumento sérico de auto-anticorpos circulantes não específicos de órgão (principalmente anticorpos antinucleares e anticorpos de músculo liso) tem sido descrito em cerca de um terço dos doentes em idade pediátrica e adulta, podendo requerer investigação adicional com vista a excluir a hepatite auto-imune (Anexo 1) (13).

Marcadores bioquímicos dos estadios da doença

1. Marcadores de fibrose hepática

1.1. Adultos

Vários testes não invasivos tem sido desenvolvidos na população adulta, no sentido de presumir qual o estadio da fibrose hepática. Estes testes tem sido amplamente utilizados por gastroenterologistas e hepatologistas de modo a estratificar o risco dos doentes com NAFLD sem recorrer à biopsia hepática(25).

Alguns dos testes mais comumente utilizados em adultos incluem:

-Razão de AST/ALT : Os valores séricos de ALT são geralmente superiores aos valores séricos de AST nos doentes com NAFLD. No entanto, uma razão AST/ALT superior a 1 é sugestivo de fibrose hepática em estadio avançado. Esta razão é o método mais simples que possibilita prever estadios avançados de fibrose e pode ser calculada através de testes de função hepática de fácil acesso. Para além disso a razão AST /ALT tem um bom valor preditivo negativo, podendo ser utilizada para excluir a presença de estadios avançados de fibrose hepática, o que foi demonstrado num estudo de McPherson et al(26);

-Razão AST/Plaquetas (APRI): Esta razão e o FIB-4 foram desenvolvidos tendo como população alvo doentes com Hepatite C Crónica (HCV), mas vários estudos demonstraram a sua utilidade na avaliação da fibrose em doentes com NAFLD. Num estudo, Noam Peleg et al., verificaram que a APRI é um bom preditor de estadios avançados de fibrose em doentes com NAFLD, no entanto apresenta melhores resultados em doentes com HCV. Para além disso, a APRI não é um bom discriminador entre estadios intermédios de fibrose em doentes com NAFLD(27);

-FIB-4: baseia-se na idade, nos valores séricos de AST e ALT e contagem de plaquetas(25);

-*NAFLD Fibrosis Score* (NFS): engloba 6 variáveis como a idade, o IMC, a hiperglicemia, a contagem de plaquetas, o valor sérico de albumina e a razão AST/ALT(25);

-*European Liver Fibrosis*: que inclui 3 biomarcadores de fibrose, sendo estes o ácido hialurónico, inibidor de tecido da metaloproteinase 1 e péptido N-terminal de pró-colagénio III(25);

-FibroTest: inclui 5 biomarcadores respectivamente a haptoglobulina, a $\alpha 2$ -macroglobulina, a apolipoproteína A1, a bilirrubina total e a GGT(25).

1.2. População pediátrica

Num estudo em doentes pediátricos com NAFLD comprovado por biopsia hepática verificou-se que os *scores* para a população adulta (incluindo razão AST/ALT, razão AST/plaquetas, NFS, FIB-4) tinham um mau desempenho no diagnóstico de fibrose hepática nas crianças(28).

O primeiro *score* de fibrose hepática específico da população pediátrica, designado *Pediatric NAFLD Fibrosis Index*, foi desenvolvido por Nobili et al. Este *score* é calculado tendo em conta a idade, o perímetro abdominal e os valores séricos de triglicéridos. Num estudo realizado em crianças com NAFLD, Nobili et al., verificaram que este *score* poderia ser utilizado na deteção de fibrose hepática(29). No entanto, num estudo realizado em crianças da Coreia do Sul este *score* demonstrou ser um mau preditor de fibrose hepática(28).

Num outro estudo foi avaliado outro *score* específico da população pediátrica, o *Pediatric NAFLD Fibrosis Score*, calculado através dos valores séricos de ALT, fosfatase alcalina, GGT e contagem de plaquetas, tendo este demonstrado melhores resultados do que o NFS dos adultos na deteção de fibrose hepática nas crianças, no

entanto é ainda necessário a realização de mais estudos para a validação deste *score* na população pediátrica(28).

Os marcadores da apoptose dos hepatócitos tais como os valores séricos dos fragmentos de citoqueratina 18 (CK18) e os marcadores de *turnover* da matriz extracelular mostram uma boa correlação com os estádios de fibrose hepática nos adultos com NAFLD(28).

A CK18 é uma proteína dos filamentos intermédios, um dos componentes do citoesqueleto das células, expressa em elevada quantidade nos hepatócitos. Os fragmentos da CK18 resultantes da clivagem mediada pela caspase representam uma medida indireta da apoptose celular e são considerados um marcador sérico da apoptose dos hepatócitos, ocorrência que pode ativar as células hepáticas estreladas e gerar fibrose hepática(13).

Num estudo em 45 crianças , Fitzpatrick et al., avaliaram os valores séricos de CK18 e concluíram que era um bom marcador preditor da presença de fibrose hepática significativa (estádios de fibrose \geq F2). Num outro estudo, em que se avaliou o uso do CK18 como biomarcador de fibrose hepática, verificou-se que os níveis séricos de CK18 eram mais elevados em crianças com algum grau de fibrose do que em crianças sem fibrose , tendo os valores séricos de CK18 demonstrado uma boa exatidão como preditor de fibrose com uma área baixo da curva ROC de 0.75. Quando avaliado a combinação dos valores séricos de CK18 juntamente com o perímetro abdominal, verificou-se uma melhor exatidão na detecção de algum grau de fibrose hepática sendo a área abaixo da curva ROC de 0.842. Vuppalanchi et al. analisaram as alterações ao longo do tempo dos níveis séricos de CK18 e verificaram haver uma redução dos mesmo com a melhoria da NASH e fibrose hepática em crianças com NAFLD. Mais estudos são necessários para determinar a utilidade da CK18 como um parâmetro de prognóstico e de monitorização da doença(28).

O ácido hialurónico é um glicosaminoglicano da matriz extracelular que é produzido pelas células hepáticas estreladas e é considerado um biomarcador de fibrose hepática. Num estudo coorte realizado em 100 crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática conclui-se que os valores séricos de ácido hialurónico demonstraram uma boa correlação com a presença de algum grau de fibrose e também com a presença de um grau significativo de fibrose hepática. Num outro estudo realizado em 128 crianças, o ácido hialurónico apenas demonstrou uma exatidão moderada como preditor de fibrose em estadio avançado, com uma área abaixo da curva ROC de 0,72(28).

O *European Liver Fibrosis* foi avaliado num estudo coorte realizado em 112 crianças com NAFLD, tendo demonstrado uma excelente exatidão na deteção dos diferentes estadios de fibrose hepática (baixos graus de fibrose, fibrose significativa e fibrose em estadios avançados). Um estudo em 111 crianças com NAFLD, demonstrou que a combinação do *European Liver Fibrosis* com o *Pediatric NAFLD Fibrosis Index* tinha uma maior exatidão na deteção de qualquer grau de fibrose hepática, do que a utilização isolada de qualquer um dos dois testes(28).

Um estudo recente constatou a existência de uma relação inversa entre os níveis séricos de potássio e a presença de fibrose nas crianças com NAFLD, no entanto são necessários mais estudo tendo em conta o pequeno tamanho da amostra e o facto de ser um estudo transversal(28).

2. Marcadores de inflamação hepática

A progressão da doença desde esteatose simples até à NASH parece estar relacionada com um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias (tais como TNF- α , resistina, interleucina-6 e leptina) e as citocinas anti-inflamatórias (tal como a adiponectina). Deste modo, vários marcadores de inflamação hepática foram propostos como marcadores para o diagnóstico de NASH em idades adultas e pediátricas(13):

- Baixos valores séricos de adiponectina associados a valores séricos normais de citocinas pró-inflamatórias têm sido verificados em doentes pediátricos com NASH, o que sugere que a adiponectina pode desempenhar um papel quer na etiopatogénese, quer na progressão da doença(13).
- Elevados valores séricos de leptina e TNF- α , num estudo de coorte realizado com crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática, demonstraram apresentar uma boa correlação com as características histológicas da NASH(13).
- A proteína de ligação ao retinol 4 (RBP-4), sintetizada no fígado e tecido adiposo, demonstrou num estudo ser um potencial marcador de gravidade do NAFLD na população pediátrica. Neste estudo realizado com crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática verificou-se uma relação inversa entre os níveis séricos de RBP-4 e os estadios de fibrose hepática, apresentando os doentes com estadios avançados de fibrose hepática os valores mais baixos de RBP-4. Para além disso se verificou que os valores séricos de RBP-4 eram significativamente menores nas crianças com NASH quando comparadas com as crianças com esteatose (30).

- A endotoxina e o inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI1), revelaram poder representar marcadores confiáveis da NASH, num estudo em população pediátrica(13).
- A proteína C-reativa está frequentemente aumentada em pessoas com síndrome metabólica e é um fator preditor independente de NAFLD. Este parâmetro tem demonstrado ser um potencial marcador do grau de gravidade da fibrose em adultos com NASH(13).
- Elevados valores de ferritina plasmática são encontrados em 20% a 50% dos adultos com NAFLD e elevados valores de saturação a transferrina em 5% a 10%. Estes dados foram também observados na população pediátrica com NAFLD como um indicador de inflamação sistémica e não de sobrecarga de ferro (13).
- A Fetuína A, um importante mediador de resistência à insulina, apresenta valores séricos mais elevados em crianças obesas e com NAFLD quando comparadas com as do grupo controlo(13).

3. Marcadores de stress oxidativo

O stress oxidativo desempenha um papel central na lesão dos hepatócitos e na progressão da doença desde esteatose simples até NASH(26). Várias vias de oxidação podem levar a sobre produção de espécies reativas de oxigénio. Alguns estudos tentaram averiguar se a quantificação dos marcadores sistémicos de stress oxidativo poderiam refletir os níveis de stress oxidativo a nível hepático(13).

Chalasani et al., avaliaram a peroxidação dos lípidos a nível sistémico, através dos valores séricos das LDL oxidadas e das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, em doentes com NASH comprovada por biopsia e em doentes do grupo controlo e verificaram que eram mais elevados nos doentes com NASH(31).

Num outro estudo com crianças com NAFLD, foram detetados valores séricos aumentados de glutatiónilação de proteínas, demonstrando uma correlação destes marcadores de stress oxidativo com as características histológicas de NASH e de fibrose hepática(13).

4. Outros marcadores bioquímicos

Poynard et al. descreveram um conjunto de marcadores para a esteatose hepática, designando-os de SteatoTest(13). Este teste é o conjunto dos valores séricos do colesterol, triglicéridos, glicose, ALT, GGT, bilirrubina total, haptoglobulina, α 2-macroglobulina e apolipoproteína A1 com a idade, sexo e IMC(32). O SteatoTest

apresentou uma maior concordância na detecção de esteatose hepática com a biopsia hepática do que a ecografia abdominal em adultos(13).

Posteriormente o mesmo grupo, desenvolveu o NashTest que para além dos mesmos componentes do SteatoTest , inclui também o valor sérico de AST(13,32). Este teste demonstrou uma boa sensibilidade e uma alta especificidade num estudo coorte em adultos no diagnóstico de NASH versus ausência de NASH versus diagnóstico *borderline*(13).

O FibroMax, é um teste que engloba os componentes do FibroTest, do SteatoTest e do NashTest e foi introduzido nos adultos, com vista a permitir uma estimativa, de forma indireta, dos achados histológicos do fígado. No entanto, são necessários mais estudos de modo a avaliar a sua eficácia, especialmente na população pediátrica(13).

Biopsia Hepática

A biopsia hepática é o *gold standard* para o diagnóstico definitivo de NAFLD(3). Este método determina a presença e gravidade do NAFLD e é o único capaz de distinguir entre esteatose simples e NASH e com maior poder discriminativo na exclusão das diferentes hipóteses de diagnóstico(13,20). A biopsia hepática fornece informações importantes acerca do grau de lesão hepática, da arquitetura hepática, da gravidade da inflamação e da fibrose e da presença de doenças coexistentes com NAFLD(13).

O NAFLD é definido pela evidência histológica de pelo menos 5% de esteatose hepática(2,3). A maior parte dos doentes, apresentam uma esteatose macrovesicular, ou seja gotículas lipídicas de maior dimensão associadas a uma deslocação dos núcleos para a periferia da célula. Uma pequena porção de doentes possuem esteatose microvesicular, havendo pequenas gotículas lipídicas associadas a uma preservação central da localização do núcleo do hepatócito (Figura 1). Há ainda alguns doentes que apresentam um padrão misto, com esteatose macrovesicular e microvesicular (33).

Figura 1: Esteatose macrovesicular e microvesicular

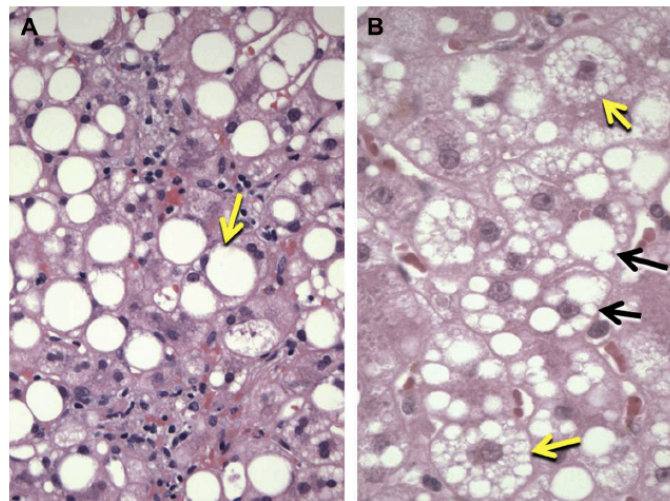


Fig. 1. Fatty liver (steatosis). (A) Macrovesicular steatosis. This example of moderate large droplet steatosis, the hepatocyte nuclei are pushed to the periphery of the cell by large vacuoles of triglyceride (yellow arrow). (B) Microvesicular steatosis. The majority of lipid vacuoles in this case are small (yellow arrows), with the hepatocyte nuclei remaining central in the hepatocyte cytoplasm. Note that in some hepatocytes the small vacuoles are coalescing into large droplets (black arrows). (Hematoxylin and eosin stain; original magnification: A, $\times 200$, B, $\times 400$).

Adaptado de: Fleet SE et al. Current concepts in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2017(33)

As principais características histológicas da NASH são a esteatose, a balonização hepatocelular (que traduz lesão hepatocelular) e a inflamação lobular (7). Podem ser ainda observadas outras características, tais como fibrose perissinusoidal e pericelular, infiltrados de polimorfonucleares, corpos de Mallory-Denk, corpos acidófilos, núcleos glicogenados e megamitocôndrias, mas não é obrigatória a sua presença para o estabelecimento do diagnóstico de NASH(7,13).

A *Clinical Research Network da NASH* desenvolveu o *NAFLD Activity Score* (NAS). Este sistema de pontuação foi baseado na classificação proposta por Brunt et al. e consiste na soma da pontuação dada a cada um dos seguintes achados: esteatose hepática(0-3), inflamação lobular (0-3) e balonização hepatocelular (0-2). Uma pontuação ≥ 5 é fortemente sugestiva de NASH, enquanto uma pontuação <3 é a favor da ausência de NASH. No entanto, o *NAS score* não pode substituir o diagnóstico de NASH efetuado por um patologista (13).

As características histopatológicas de NASH diferem nos adultos e crianças. Num estudo realizado por Schwimmer et al, 100 biopsias hepáticas de doentes pediátricos, a maioria com excesso de peso ou obesos, com NAFLD foram analisadas. A partir dessa análise os autores sugeriram a existência de 2 subtipos distintos de NASH. A NASH tipo 1, vista em 17% da população do estudo, com características semelhantes à NASH encontrada nos adultos, caracteriza-se pela presença de esteatose,

balonização dos hepatócitos e inflamação centrolobular (zona acinar 3), com presença ou não de fibrose perissinusoidal e ausência de inflamação portal (Figura 2). A NASH tipo 2, descrita em 51% dos doentes do estudo, era definida por esteatose, inflamação portal (zona acinar 1) com presença ou não de fibrose portal e ausência de balonização e fibrose perissinusoidal (13,33) (Figura 3) (Tabela 4). De salientar que o diagnóstico de NASH, não requer a presença de fibrose(33).

Figura 2: NASH tipo 1

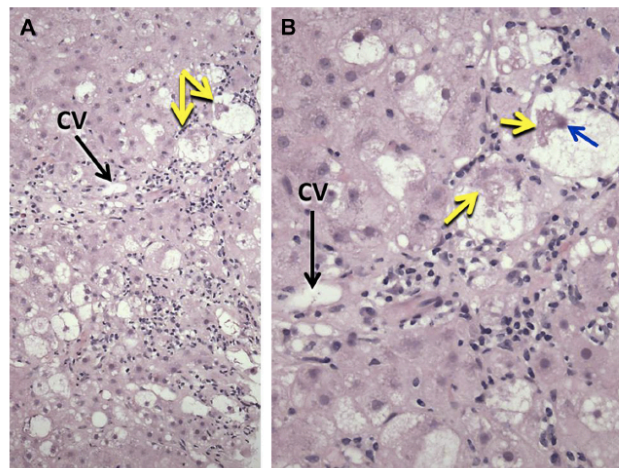


Fig. 3. Type 1 nonalcoholic steatohepatitis (NASH). (A) The hepatocytes in the centrilobular region show ballooning and considerable nearby inflammation. Mallory-Denk bodies are present in several ballooned hepatocytes (yellow arrows) (seen to better advantage in B). (B) At the upper right, several ballooned hepatocytes with wispy, rarefied cytoplasm contain Mallory-Denk bodies (yellow arrows). The blue arrow indicates the hepatocyte nucleus. The surrounding inflammatory infiltrate is mixed, predominantly lymphocytes with a few neutrophils (A, stain: hematoxylin and eosin; original magnification, $\times 200$; B, $\times 400$). CV, central vein.

Adaptado de: Fleet SE et al. Current concepts in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2017(33)

Figura 3: NASH tipo 2

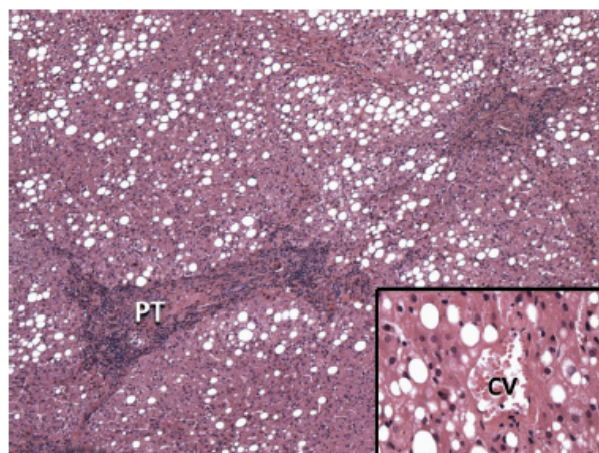


Fig. 5. Type 2 nonalcoholic steatohepatitis (NASH). This common pediatric type of NASH is centered on the portal tracts (PT), which show chronic inflammation and periportal fibrosis reminiscent of chronic hepatitis. The centrilobular hepatocyte ballooning and inflammation are absent. *Inset*, A central vein (CV) is shown, further emphasizing the absence of hepatocyte ballooning and inflammation from this region (stain: hematoxylin and eosin; original magnification, $\times 100$; inset: stain: hematoxylin and eosin; original magnification, $\times 200$).

Adaptado de: Fleet SE et al. Current concepts in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2017(33)

Tabela 4: Diferenças histológicas entre NASH tipo 1 e tipo 2

Diferenças histológicas entre NASH tipo 1 e tipo 2		
	Tipo1 (Adulto)	Tipo 2 (Pediátrico)
Esteatose	+	++
Balonização dos hepatócitos	+	-
Corpos de Mallory-Denk	+	-
Inflamação	+ (Lobular)	++ (Portal)
Fibrose	-/+ (Perissinusoidal)	-/+ (Portal)

Adaptado de: Fleet SE et al. Current concepts in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. 2017(33)

Dado a doença não se apresentar de forma uniforme em todo fígado e do tamanho reduzido da amostra hepática obtida por este método, a biopsia hepática apresenta limitações no diagnóstico e estadiamento de NAFLD. Uma amostra de comprimento (≥ 2 cm) e largura adequados reduz o risco de erro de diagnóstico, mas não o elimina totalmente(20). Num estudo em 51 adultos com NAFLD, verificou-se uma discordância entre as características verificadas na amostra obtida do lobo direito e esquerdo do fígado. Em relação as amostras dos lobos hepáticos de lados diferentes, observou-se a

nível da esteatose uma diferença superior a 20% dos hepatócitos afetados entre os dois lobos em 18% dos doentes, da inflamação uma diferença superior a 1 grau entre os dois lobos em 41% dos doentes e em relação à fibrose uma diferença superior a 1 grau entre os dois lobos em 43% dos doentes(13).

A biopsia hepática não pode ser considerada um método de rastreio pelo seu elevado custo e por ser uma técnica invasiva com complicações que podem pôr em causa a vida do doente(13). No entanto, este procedimento é geralmente seguro em crianças incluindo aquelas com excesso de peso ou obesas, estando associado a um baixo risco de complicações. Em crianças extremamente obesas pode ser difícil avaliar a posição do fígado pela elevada espessura do tecido adiposo, dificultando a execução da biopsia hepática(20).

Antes de realizar a biopsia hepática os médicos devem discutir com a criança e cuidadores os benefícios e os riscos do procedimento(3). Os benefícios da biopsia hepática incluem identificar os doentes com doença mais grave ou em progressão com intuito de encontrar um tratamento mais adequado a cada doente(20). Alguns dos riscos incluem hemorragia, dor, rutura das vias biliares, formação de fistulas arteriovenosas, pneumotórax e morte(3).

O momento mais adequado para a realização da biopsia quer para confirmação diagnóstica quer para o *follow-up* da doença ainda não foi estabelecido. Alguns investigadores recomendam realizar a biopsia antes do início de algum tipo de tratamento farmacológico.

A *European Association for the Study of Liver* em relação aos doentes em idade adulta, sugere realizar a biopsia, naqueles em que se suspeita de fibrose em estadio avançado e evitar a realização da biopsia naqueles que estão a ser submetidos a modificações do estilo de vida.

Em doentes em idade pediátrica a ESPGHAN, perante a suspeita de doença hepática em estadio avançado, recomenda a realização de biopsia hepática para exclusão de outras doenças tratáveis antes de qualquer intervenção farmacológica ou cirúrgica e como parte de um protocolo de intervenção estruturado ou de um ensaio clínico. A ESPGHAN aceita, de uma forma geral, os critérios propostos por Roberts et al. para a realização de biopsia em crianças com NAFLD. Os critérios incluem a realização deste procedimento em crianças com menos de 10 anos de idade, com história familiar de NAFLD grave, presença de hepatoesplenomegália ao exame objetivo e com alterações dos parâmetros laboratoriais (valores séricos de transaminases persistentemente

elevados, grave resistência à insulina, presença de anticorpos circulantes não específicos de órgão e parâmetros bioquímicos inconclusivos em relação a outras patologias hepáticas tais como doença de Wilson). Crianças com disfunção hipotalâmica têm demonstrado apresentar risco de progressão de NAFLD a um ritmo elevado, o que pode justificar a realização de biopsia hepática(13).

A NASPGHAN recomenda considerar a realização de biopsia hepática em crianças que apresentem risco elevado de NASH e /ou fibrose em estadio avançado. Sinais clínicos que podem indicar elevado risco de fibrose em crianças com NASH incluem: elevados valores séricos de ALT (>80 U/L), esplenomegália e AST/ALT >1. Fatores de risco conhecidos para NASH e fibrose em estadio avançado incluem pan-hipopituitarismo e DM2 (20).

Métodos de imagem

1. Ecografia abdominal

A ecografia abdominal é o método de imagem mais comumente utilizado na avaliação da presença de esteatose hepática por ser uma técnica de fácil acesso, não dispendiosa e segura, uma vez que não há exposição a radiações ionizantes(34).

O parênquima de um fígado saudável a nível ecográfico, aparece com uma textura homogênea e com uma ecogenecidade semelhante ao córtex do rim direito. Numa situação de esteatose hepática, devido à dispersão e atenuação dos ultrassons pelas gotículas lipídicas presentes nos hepatócitos, o parênquima hepático aparece mais hiperecogénico do que o parênquima renal direito(34).

A classificação da esteatose hepática através do uso da ecografia baseia-se numa escala que varia entre 1 e 4(34,35):

- 1)Normal: ecogenecidade do parênquima hepático semelhante a do córtex renal
- 2)Baixo grau de esteatose: aumento ligeiro e difuso da ecogenecidade do parênquima hepático
- 3)Esteatose moderada : aumento moderado e difuso da ecogenecidade do parênquima hepático com comprometimento da observação dos vasos intrahepáticos e do diafragma.
- 4)Grave grau de esteatose: aumento marcado da ecogenecidade do parênquima hepático, não sendo possível observar os vasos intrahepáticos e o diafragma.

No entanto, este método de imagem apresenta limitações. A ecografia é dependente do operador e não permite uma análise quantitativa e objetiva da esteatose(11,13,20,34). Apresenta também uma baixa especificidade e sensibilidade na detecção de baixos graus de esteatose, isto é, que envolvam menos de 33% dos hepatócitos e a sua eficácia é limitada em indivíduos extremamente obesos(11,20). Para além disso a ecografia não nos permite distinguir com facilidade, a esteatose hepática da fibrose ou da inflamação hepática, uma vez que estas situações se podem traduzir também por um aumento de ecogenecidade a nível do fígado (13,34).

Uma ecografia hepática sem alterações não nos permite excluir a presença de NAFLD(11,20).

As *guidelines* da NASPGHAN não recomendam a utilização da ecografia para a determinação ou quantificação de esteatose hepática, devido à sua baixa sensibilidade e especificidade, no entanto referem que esta técnica pode ser útil na identificação de outras causas de doença hepática tais como massas, patologias a nível da vesícula biliar, alterações relacionadas com a hipertensão portal, entre outras(20).

2. Elastografia Transitória (TE) – FibroScan ®

A TE é um método que permite a avaliação da fibrose hepática, através de ondas de ultrassom, baseando-se na rigidez hepática(13,28).

Esta técnica gera uma onda elástica de baixa frequência e avalia a sua velocidade de propagação através do fígado. Quanto maior for a rigidez hepática, maior será a velocidade da onda(28).

A TE é um método não invasivo, de rápida execução, indolor, reproduzível, não dependente do operador e que fornece resultados em tempo real(13,28).

Nos adultos, a TE, apresenta uma sensibilidade que varia entre 81% a 85% e uma especificidade entre 74% a 78%. No entanto, verificou-se que esta técnica quando usada em adultos com IMC >28 , pode levar a erros de diagnóstico uma vez que a fibrose pode ser confundida com esteatose(13).

Num estudo realizado em 52 crianças com NAFLD comprovado por biopsia, a TE apresentou uma elevada precisão na detecção de diferentes graus de fibrose, desde baixos graus até estadios mais avançados.

No entanto, são necessários mais dados para estabelecer valores de *cut-off* específicos para a população pediátrica para os diferentes estadios de fibrose(28).

3. Impulso de Força de Radiação Acústica (ARFI)

O ARFI avalia a elasticidade do tecido através da análise da velocidade de propagação das ondas geradas(36). Esta técnica gera um impulso acústico provocando a excitação mecânica do tecido na região de interesse, que induzem deslocamentos localizados no tecido e a propagação de ondas de cisalhamento(37). A rigidez hepática correlaciona-se com a velocidade de propagação da onda de cisalhamento, verificando-se que com o aumento do grau de fibrose hepática, diminui a elasticidade do tecido e aumenta a velocidade de propagação da onda através do parênquima hepático(28,36).

As vantagens deste método são o facto de estar integrado num equipamento de ecografia convencional, a possibilidade de escolha da região a ser avaliada, a menor taxa de leituras mal sucedidas quando comparado com a TE especialmente em doentes obesos ou com ascite(28,37).

Em estudos em adultos verificou-se que o ARFI apresentou uma boa correlação com os diferentes estadios de fibrose hepática.

De uma forma geral, os estudos realizados em crianças, demonstraram uma boa correlação entre o ARFI e os diferentes estadios de fibrose, sendo mais precisa em estadios avançados de fibrose hepática. Porém é necessária a realização de um maior número de estudos(28).

4. Elastografia onda 2D-cisalhamento (2D-SWE)

A 2D-SWE é um novo método de imagem, capaz de capturar em tempo real a propagação da onda de cisalhamento na região de interesse.

A velocidade de propagação da onda permite aferir acerca da rigidez do tecido em causa. Este método produz uma imagem de ultrassom com código de cores, representando o vermelho zonas de rigidez e o azul zonas elásticas. A sua taxa de insucesso é significativamente menor do que a da TE, principalmente na presença de ascite.

Os poucos estudos existentes em idade pediátrica, com vista a avaliar a eficácia da 2D-SWE, têm demonstrado boa correlação entre esta técnica e os estadios de fibrose hepática(28).

5. Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada é mais específica do que a ecografia abdominal na detecção quantitativa da esteatose hepática. O diagnóstico de esteatose hepática é feito pela medida da diferença dos valores de atenuação de um feixe de raio-X no fígado e no baço expressa em unidades de Hounsfield.

No entanto, num estudo realizado em adultos conclui-se que o diagnóstico realizado por este método, relativamente à determinação quantitativa de esteatose macrovesicular, não foi clinicamente aceite. Para além disso, com este método há o risco de exposição à radiação o que limita a sua utilização. As *guidelines* da NASPGHAN não recomendam a sua utilização na determinação ou quantificação de esteatose(11,13,20).

6. Ressonância Magnética

6.1. Ressonância Magnética por Imagem (RMI)

A RMI não é dependente do observador e não utiliza radiação ionizante(13).

Este método de imagem permite determinar a fração de gordura da densidade de prótons (PDFF), permitindo uma determinação mais objetiva da quantificação de esteatose hepática e tem sido adaptado como referência standard nos ensaios clínicos. A PDFF corresponde à razão entre a densidade dos prótons lipídicos móveis e a densidade total dos prótons da água e da gordura(34).

Nos doentes pediátricos a comparação da biopsia com a PDFF mostrou resultados promissores, havendo uma forte correlação entre a PDFF e o grau de esteatose do ponto de vista histológico(23,34). No entanto, não foi possível definir um único *cut-off* que permitisse identificar os doentes com e sem NAFLD(23).

Os custos elevados, o difícil acesso e a falta de *cut-offs* definidos para o diagnóstico de NAFLD faz com que este método ainda não seja amplamente utilizado(20).

6.2. Elastografia por Ressonância Magnética (RME)

Nos doentes com NAFLD é importante avaliar a progressão da doença para NASH e cirrose hepática. O diagnóstico precoce de fibrose hepática é importante, porque o tratamento pode reduzir o grau ou mesmo reverter a fibrose(34).

A RME, ao avaliar a rigidez do parênquima hepático, pode quantificar a fibrose hepática (28,34). Este método permite a detecção de fibrose hepática, a distinção entre

um baixo grau e um elevado grau de fibrose e a diferenciação entre esteatose e esteato-hepatite(34).

Em estudos realizados em adultos, a RME demonstrou uma excelente sensibilidade e especificidade na deteção de fibrose hepática e a sua distinção entre os diversos estadios de fibrose.

Na população pediátrica ainda foram realizados poucos estudos. Etchell et al. avaliaram a rigidez hepática normal em 24 crianças saudáveis e concluíram que os valores de rigidez hepática eram de $2,2 \text{ kPa} \pm 0.3$ em crianças entre os 5 e os 14 anos de idade e de $2,2 \text{ kPa} \pm 0.2$ em adolescentes entre os 15 e os 18 anos de idade, sendo ambos os valores significativamente mais baixos quando comparados com os valores dos adultos ($2.6 \text{ kPa} \pm 0.3$). Xanthakos et al. avaliaram 35 crianças com doença hepática crónica (maioria com NAFLD) usando RME e biopsia hepática, e determinaram que o valor de cut-off de 2,71 kPa apresentava uma boa sensibilidade e especificidade(28).

A RME tem demonstrado uma maior eficácia do que a elastografia transitória. Este método permite uma avaliação de uma maior dimensão do fígado, não sendo os seus resultados comprometidos pela ascite ou obesidade do doente(34).

6.3. Espectroscopia por Ressonância Magnética (RMS)

A RMS é considerado um método não invasivo de referência na avaliação da esteatose hepática, sendo capaz de determinar a concentração de triglicéridos nos hepatócitos pela análise dos prótons dos grupos acil dos triglicéridos presentes no fígado(13,34).

A sensibilidade e a precisão diagnóstica da RMS nos adultos varia entre 87% e 100% e entre 80% e 85% respetivamente(13).

Na população pediátrica, este método tem demonstrado uma boa correlação entre a avaliação histológica e a esteatose hepática(34).

Atualmente é o método mais preciso na determinação de esteatose de baixo grau(13).

A RMS tem algumas desvantagens, uma vez que ela apenas consegue determinar a concentração lipídica de um pequeno volume hepático, não permitindo aferir a distribuição lipídica ao longo de todo o parênquima hepático. Para além disso requer uma análise dos dados recolhidos pós-realização por um especialista e é uma técnica de execução demorada(13,34).

7. Coeficiente de Atenuação Controlada (CAP)

O CAP é outro método não invasivo que pode ser utilizado na avaliação da gravidade de esteatose hepática(3). O CAP mede a atenuação das ondas de ultrassom pelo fígado, através da sonda M (3.5MHz) do equipamento de elastografia transitória(38).

O CAP é um método de fácil execução, que fornece resultados imediatos, é menos dispendioso quando comparado com outras técnicas e permite avaliar um volume hepático 100 vezes maior do que a biopsia hepática(38).

Resultados recentes dum estudo realizado no hospital pediátrico de Boston demonstraram que o CAP era capaz de identificar a presença ou a ausência de esteatose, bem como de distinguir os diferentes graus de esteatose com uma precisão razoável quando comparado com a biopsia hepática(3).

Algoritmo de Diagnóstico

O Consensus Statement da ESPGHAN e as *guidelines* da NASPGHAN apresentam diferentes algoritmos de diagnóstico (Anexo 2 e 3).

Tratamento

Vários ensaios clínicos têm sido realizados para avaliar as diferentes abordagens de tratamento do NAFLD em idade pediátrica(3). No entanto, estes ensaios apresentam limitações tais como a dimensão reduzida da amostra, a curta duração da intervenção, a escassez de conhecimento da fisiopatologia e da história natural da doença e a falta de biomarcadores não invasivos e válidos(3,20).

A realização de estudos de elevada qualidade na área do tratamento requer a avaliação histológica das características hepáticas ou pelo menos uma avaliação quantitativa da esteatose e da fibrose hepática através de métodos não invasivos e uma avaliação dos parâmetros bioquímicos de inflamação hepática(20).

O objetivo principal do tratamento, mais comumente aceite, é a regressão da doença definida por uma diminuição da esteatose, da inflamação e/ou da fibrose hepática. Outro objetivo é a resolução da NASH(20).

O tratamento dos doentes com NAFLD deve também ter em atenção as comorbilidades associadas a esta patologia como a dislipidemia, a diabetes, a hipertensão, entre outras(20).

O tratamento pode incluir modificações do estilo de vida, medidas farmacológicas e cirúrgicas.

Modificações do estilo de vida

A melhoria dos hábitos alimentares com uma dieta hipocalórica e a atividade física, tendo em conta a redução do peso corporal, são o tratamento de primeira linha recomendado na população pediátrica com NAFLD, pela forte associação entre esta patologia e a obesidade ou excesso de peso(3,20). A perda de peso corporal deve ser gradual, uma vez que uma perda rápida de peso pode acelerar o processo inflamatório a nível hepático(11).

Num estudo em 84 crianças com NAFLD comprovado por biopsia hepática, avaliou-se o impacto conjunto do exercício físico e de uma dieta equilibrada e hipocalórica, tendo-se verificado que uma diminuição de mais de 20% do peso corporal ao fim de 12 meses, se associou a uma diminuição dos valores séricos de ALT e da esteatose hepática detetada pela ecografia abdominal(2).

Em geral, os ensaios clínicos que combinaram a dieta com o exercício físico demonstraram uma melhoria das enzimas e da histologia hepática nas crianças com NAFLD(20). A nível histológico observaram-se melhorias no grau de esteatose hepática, de inflamação hepática, de balonização dos hepatócitos e do *NAS score*, demonstrando que as modificações do estilo de vida são efetivas no tratamento da NASH e na prevenção da progressão da doença para fibrose(2,14).

Ainda não existem evidências acerca da percentagem de perda de peso necessária para se verificar melhorias do NAFLD na população pediátrica. Em estudos realizados em adultos verificou-se que uma perda de peso $\geq 10\%$ do peso corporal se associou com a resolução da NASH em $\geq 90\%$ dos doentes (20).

Em relação às modificações a nível da dieta uma questão que se coloca é qual o tipo de dieta com maiores benefícios. Num estudo fez-se a comparação entre uma dieta hipolipídica e uma dieta pobre em glicose. Ambas as dietas demonstraram diminuir a fração lipídica a nível do fígado (37% e 36% respetivamente) na RMS, não havendo diferenças significativas entre as duas(39).

De forma a avaliar se diferentes hidratos de carbono afetam o fígado de forma distinta, um estudo comparou o consumo entre bebidas ricas em frutose e ricas em glicose em adolescentes com uma fração lipídica hepática >8%. Neste estudo, ao fim de 4 semanas, não se verificaram diferenças na fração lipídica a nível hepático, no valor sérico de ALT ou do peso corporal(40) entre o grupo que consumiu bebidas ricas em frutose e o grupo que consumiu bebidas ricas em glicose.

As *guidelines* da NASPGHAN recomendam, como tratamento de primeira linha em todas as crianças com NAFLD, as modificações de estilo de vida nomeadamente uma melhoria dos hábitos alimentares e um aumento da atividade física. Recomendam ainda a evicção de bebidas açucaradas e limitar o tempo no computador ou televisão a menos de 2 horas por dia(20).

São necessários mais estudos na população pediátrica que permitam determinar a percentagem de peso corporal que é necessária perder e o melhor tipo de dieta para atingir os objetivos do tratamento(3).

Medidas farmacológicas

1. Sensibilizadores da insulina

A resistência à insulina desempenha um papel de relevo no desenvolvimento e na progressão do NAFLD, o que torna os sensibilizadores da insulina fármacos promissores no tratamento do NAFLD(3).

1.1. Metformina

A metformina é um fármaco que aumenta a sensibilidade à insulina e está aprovado no tratamento da diabetes em idade pediátrica(3).

O ensaio clínico designado por TONIC (Treatment of NAFLD in Children) realizado com doentes pediátricos, comparou a administração de 500mg de metformina, duas vezes por dia, durante 96 semanas com o placebo. Perante os resultados deste ensaio, não se verificaram diferenças na redução dos valores séricos de ALT, nem melhorias hepáticas a nível histológico entre a biopsia hepática realizada antes do início e depois das 96 semanas de tratamento(2,3,20). Baseando-se nestes resultados as *guidelines* da NASPGHAN e da AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) não recomendam o uso da metformina no tratamento do NAFLD(3).

As principais limitações do ensaio TONIC foram a baixa dose de metformina utilizada e a ausência de uma melhoria significativa na sensibilidade à insulina(3). Deste modo, não se sabe quais os efeitos de doses mais altas de metformina no NAFLD pediátrico e se uma melhoria da sensibilidade à insulina se associaria ou não a uma melhoria da patologia em causa(20). No entanto, é preciso ter em atenção que foi descrita hepatotoxicidade associada à metformina e que este fármaco não deve ser utilizado em doentes com estádios terminais de doença hepática(3).

1.2. Pioglitazona

A pioglitazona é um agonista do PPAR γ (recetor ativado por proliferador do peroxissoma). A ativação do PPAR γ aumenta a transcrição de genes responsivos à insulina, aumentando a sensibilidade à mesma(3).

Um ensaio clínico em adultos com NASH, aos quais foi administrado 30mg de pioglitazona, uma vez por dia, durante 96 semanas, demonstrou uma diminuição dos valores séricos das transaminases, bem como uma diminuição da esteatose e da inflamação hepática e da balonização dos hepatócitos e resolução da NASH(3). A pioglitazona apresenta efeitos adversos importantes que incluem ganho de peso, agravamento da insuficiência cardíaca e aumento potencial do risco de neoplasia da bexiga(3).

1.3. Análogos da GLP-1

A GLP-1 é uma hormona secretada a nível do intestino, que induz perda de peso e aumento da sensibilidade à insulina(41). Agonistas da GLP-1, como o liraglutide, podem vir a ser terapêuticas promissoras no tratamento da NASH, devido há forte associação entre a NASH e a obesidade e a DM2(41).

Um ensaio clínico de fase II avaliou o efeito do liraglutide, em comparação com o placebo em doentes com excesso de peso que apresentavam evidências clínicas de NASH, no qual se concluiu haver resolução da NASH com a utilização do liraglutide. Adicionalmente também se verificou, ser um fármaco com um bom perfil de segurança e bem tolerado pelos doentes(41). No entanto, o liraglutide só pode ser administrado de forma injetável, pelo que não é ainda utilizado na população pediátrica(41).

2. Antioxidantes

O stress oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigénio parecem estar envolvidos na progressão da doença para NASH e estadios avançados de fibrose. Os antioxidantes são, assim, vistos como possíveis candidatos no tratamento do NAFLD(3).

2.1. Vitamina E

O ensaio clínico TONIC avaliou os efeitos da vitamina E, em doentes pediátricos, como antioxidante na patologia em causa e verificou que a administração de 800 IU por dia se associou a melhorias hepáticas a nível histológico demonstradas por uma diminuição do *NAS score* e por uma resolução da NASH em 58% dos doentes(3). No entanto, não se observou diferenças nos valores séricos de ALT entre o grupo que usou vitamina E e o grupo que usou o placebo(42). Com a utilização da vitamina E, também não se verificou melhoria da fibrose hepática(3).

Têm surgido preocupações acerca da vitamina E em relação à sua utilização em altas doses e a longo prazo, uma vez que algumas metanálises de ensaios clínicos em adultos demonstraram um aumento da mortalidade, de complicações cardiovasculares e de risco de neoplasia da próstata(3,20). Apesar de não se ter verificado um maior risco de efeitos adversos nas crianças que utilizaram vitamina E em altas doses durante um período de dois anos no ensaio clínico TONIC, os benefícios e riscos a longo prazo associados à utilização de vitamina E permanecem desconhecidos(20).

Dado os resultados do ensaio clínico TONIC, as *guidelines* da AASLD sugerem o uso de vitamina E no tratamento de crianças com NASH comprovada por biopsia hepática após a discussão dos riscos e benefícios da terapêutica em causa com os doentes e cuidadores. Por outro lado, as *guidelines* da NASPGHAN não recomendam o uso de vitamina E nas crianças com NAFLD, incluindo nos doentes com NASH(3).

2.2. Cisteamina

Um estudo recente avaliou a utilização de cisteamina de libertação prolongada em doentes pediátricos com NAFLD comprovado por biopsia hepática, durante 52 semanas. Neste estudo não se verificou diferenças significativas da alteração do *NAS score* entre o grupo em que se utilizou a cisteamina e o grupo placebo, mas observou-se uma maior diminuição dos valores séricos de ALT e AST e uma maior percentagem de

doentes com diminuição da inflamação hepática no grupo em que se utilizou a cisteamina em relação ao grupo placebo(39).

3. Ácidos gordos ômega-3

Os ácidos gordos ômega-3, tais como o ácido eicosapentaenoico e o ácido docosaexaenoico, podem contribuir para uma melhoria da histologia hepática em doentes com NAFLD ao promover a oxidação de ácidos gordos e inibir a lipogénese de novo(3).

Estudos sobre a eficácia dos ácidos gordos ômega-3 no NAFLD mostraram resultados inconclusivos. Num ensaio em que se administrou ácido docosaexaenoico em crianças durante 6 meses com NAFLD comprovado por biopsia hepática, verificou-se uma diminuição da esteatose hepática detetada por ecografia comparativamente com o grupo em que foi administrado o placebo. No entanto, a ecografia apresenta pouca precisão na deteção de alterações a nível da esteatose hepática(3).

Um ensaio clínico mais recente, no qual se utilizou o ácido docosaexaenoico em crianças obesas ou com excesso de peso com NAFLD ($ALT \geq 30 U/l$ e evidência de esteatose hepática na ecografia), não demonstrou alterações no valor sérico de ALT, na esteatose hepática ou na resistência à insulina.

Apesar de evidências controversas acerca dos benefícios da utilização do ácido docosaexaenoico em termos da histologia hepática, o seu perfil de segurança aceitável torna esta terapêutica uma escolha viável no tratamento do NAFLD em idade pediátrica(3).

4. Ácido ursodesoxicólico (UDCA)

O UDCA é um ácido biliar que apresenta propriedades imuno-modeladoras, citoprotectoras, antioxidantes e anti-apoptóticas nomeadamente a nível dos hepatócitos(41).

Há evidência em modelos animais que o UDCA melhora a esteatose, bem como a inflamação hepática(41).

Num ensaio clínico em 31 crianças obesas com NAFLD, foi comparada a administração do UDCA em monoterapia, com a utilização de UDCA combinada com uma dieta específica.

No grupo em que se utilizou o UDCA sem intervenção dos estilos de vida não se verificou diminuição dos valores séricos de ALT, nem diminuição da ecogenecidade

hepática na ecografia, mas no grupo que recebeu ambas as intervenções houve uma melhoria significativa do valor sérico de ALT, da esteatose hepática na ecografia abdominal e da perda de peso(14,41).

Em estudos em adultos o UDCA não demonstrou uma melhoria a nível da histologia hepática mesmo quando usado em doses altas, mas quando utilizado em combinação com a vitamina E observou-se uma diminuição dos valores séricos de ALT e da esteatose hepática.

Em geral, perante a ausência de evidência de benefícios histológicos, o UDCA não é recomendado no tratamento de crianças com NASH(41).

5. Probióticos

Há evidências que sugerem que a microbiota intestinal desempenha um papel no desenvolvimento da obesidade, na deposição lipídica a nível visceral e do fígado e no desenvolvimento de NAFLD(3,14).

Alterações da microbiota intestinal através da utilização de probióticos (microorganismos vivos benéficos para a manutenção do equilíbrio da microbiota intestinal) podem vir a provar ser uma estratégia terapêutica eficaz na suspensão do desenvolvimento e progressão do NAFLD(3).

Estudos têm avaliado o uso de probióticos em adultos e crianças com NAFLD. Num ensaio clínico com 20 crianças que apresentavam elevação das transaminases e evidência de esteatose hepática por ecografia abdominal, verificou-se que após 8 semanas de tratamento com o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG houve uma redução dos níveis séricos de ALT comparativamente ao grupo em que foi utilizado o placebo e independentemente das alterações do IMC(3).

Alisi et al., demonstraram uma melhoria da esteatose hepática detetada através de ecografia abdominal em crianças após 4 meses de tratamento com VSL#3 comparativamente com o placebo. Mais recentemente um ensaio clínico em crianças obesas, no qual se comparou o tratamento com probiótico e com o placebo durante 12 semanas, demonstrou uma redução dos valores séricos das enzimas hepáticas e uma melhoria do perfil lipídico com a utilização do probiótico(3).

Estes resultados associados a custos reduzidos e poucos efeitos adversos, tornam os probióticos uma opção terapêutica promissora a ser utilizada nos doentes pediátricos com NAFLD. No entanto, é ainda necessário desenvolver um maior número de ensaios clínicos aleatórios e controlados com amostras de maior tamanho, com *follow-up* a

longo prazo e em que seja avaliada a eficácia dos probióticos a nível da histologia hepática(3).

6. Vitamina D

Elevadas taxas de deficiência de vitamina D têm sido identificadas na população pediátrica com NAFLD. Porém, ainda não existem ensaios clínicos em crianças que permitam avaliar a suplementação de vitamina D como tratamento do NAFLD(20).

7. Orlistat

É um inibidor das lipases a nível gastrointestinal que causa diminuição da absorção dos lípidos existentes na dieta e pode ser utilizado no tratamento da obesidade. A FDA (Food and Drug Administration) aprovou o uso do orlistat em idades superiores a 12 anos de idade, sendo que o uso deste fármaco em idades inferiores a 12 anos só é recomendado pela UK National Institute for Clinical Excellence (NICE) em circunstâncias excecionais tal como comorbilidades graves(41).

Num estudo em crianças, verificou-se que no grupo em que foi administrado o orlistat apenas 26% das crianças apresentaram uma diminuição do peso superior a 5%(41).

Nos adultos, apesar de alguns ensaios clínicos demonstrarem uma diminuição da esteatose hepática associada com a toma deste fármaco, os resultados têm sido discordantes. Para além disso, ainda se desconhece os efeitos deste fármaco na NASH e na fibrose hepática(41).

O orlistat tem vários efeitos adversos associados tais como dor abdominal e esteatorreia. Este fármaco associa-se também a uma diminuição da absorção de vitamina D, sendo necessário dar especial atenção a este efeito nos doentes com NAFLD, uma vez que os mesmos apresentam uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D(41).

Todos estes dados, limitam o uso do orlistat como terapêutica a ser utilizada no NAFLD de doentes em idade pediátrica(41).

8. Novas terapêuticas em investigação para NAFLD em adultos

Nos últimos anos, vários ensaios clínicos têm avaliado a segurança e a eficácia de diferentes terapêuticas no tratamento do NAFLD em adultos. Caso seja demonstrada a eficácia destas terapêuticas em adultos, é muito provável serem testadas posteriormente na população pediátrica(3).

Tabela 5: Novas terapêuticas em investigação para NAFLD

Fármaco	Mecanismo de ação a nível do NAFLD	Ensaio clínico	Estudos Pediátricos	Efeitos adversos
Losartan (ARAI)	- Diminuição do PAI-1; - Aumento da sensibilidade à insulina(39).	1. Em ratos alimentados com uma dieta rica em lípidos: diminuição da esteatose hepática e dos valores de PAI-1 nos ratos em que foi administrado Losartan(39). 2. Em adultos com resistência à insulina, HTA, NAFLD e DM2: não se verificaram melhorias da esteatose hepática através da TC com o Losartan(39).	Estudo piloto em fase 2a em crianças/adolescentes normotensas e com NASH, a utilização do Losartan demonstrou tendência: - para a redução dos valores séricos de ALT e AST; - para a melhoria da resistência à insulina; -sem alteração da TA ou outros efeitos adversos graves(43).	Não se verificaram, mas são necessários estudos numa fase mais avançada e com uma amostra maior em crianças para determinar a segurança e a eficácia(43).
Ácido Obeticolico (OCA) (ácido biliar semi-sintético)	Agonista do FXR (FXR é um recetor nuclear expresso principalmente no fígado, intestino e rim e num menor grau também no tecido adiposo. O FXR modula o metabolismo dos ácidos biliares, dos lípidos e da glicose)(3,41).	1. Em adultos com NASH, verificou-se uma melhoria histológica (diminuição de 2 pontos no NAS <i>score</i> , sem agravamento da fibrose hepática) em: - 45% dos doentes com o uso de 25mg de OCA, 1 vez por dia durante 72 semanas - 21% dos doentes no grupo placebo(3,41) 2. Está a decorrer um ensaio clínico de fase 3 em adultos , de modo a avaliar a segurança e efeitos a longo prazo do OCA(3).		No ensaio clínico o OCA foi, em geral, bem tolerado, sendo que o único efeito adverso que ocorreu com maior frequência do que no grupo placebo foi o prurido(44).

Elafibranor	-Aumento da sensibilidade à insulina; -Agonista PPAR que exerce efeito nos recetores PPAR- α e PPAR- δ (levando a uma potencial melhoria da esteatose, inflamação e fibrose hepática)(3)	1. Em adultos com NASH e sem cirrose hepática, verificou-se que no grupo em que foi administrado 120mg de Elafibranor durante 52 semanas houve resolução do NASH numa maior percentagem de doentes (comparativamente com o grupo placebo)(3). 2. Está a decorrer um ensaio clínico de fase 3 em adultos , com vista a avaliar o efeito da administração de 120mg de Elafibranor na resolução da NASH depois de 72 semanas de tratamento e o desenvolvimento de complicações hepáticas associadas(3).	A FDA aceitou o protocolo do estudo, iniciando-se em breve o ensaio clínico de fase 2 com o Elafibranor na população pediárica com NASH (publicado 11 de Março de 2019)	No ensaio clínico o Elafibranor foi em geral bem tolerado e não se associou a ganho de peso ou eventos cardíacos. No entanto, associou-se a um aumento ligeiro e reversível da creatinina sérica(45).
Selonsertib	Inibidor da via de sinalização da apoptose regulada pela cinase 1 (esta via influencia a apoptose a nível dos hepatócitos e a fibrose hepática)(3).	1. Em adultos com NASH e com grau de fibrose moderada a grave (F2 ou F3), num ensaio clínico de fase 2, a utilização de Selonsertib associou-se: - melhoria da fibrose hepática (detetada pela biopsia hepática) - melhoria da rigidez hepática (avaliada pela RME) - melhoria da esteatose hepática(3). 3. Estão a decorrer 2 ensaios clínicos de fase 3 em adultos , para avaliar a eficácia do Selonsertib nos doentes com NASH associada a fibrose avançada ou cirrose(3).		No ensaio clínico uma elevada percentagem de doentes com o uso de Selonsertib apresentou cefaleias, náuseas, sinusite, nasofaringite, dor abdominal nos quadrantes superiores, dor na parede torácica posterior e fadiga(46).
Cenicriviroc	Antagonista dos recetores de quimiocinas tipo 2 e 5 (Estes	1. Em adultos com NASH e fibrose hepática, mas sem cirrose, verificou-se diminuição ≥ 1 grau do		A incidência dos efeitos adversos foi semelhante no grupo com o uso do

	recetores quando ativados potenciam a fibrogénese hepática. Há uma sobreexpressão destes recetores nos doentes obesos com NASH)(3).	estadio de fibrose inicial em: -20% dos doentes com o uso do Cenicriviroc -10% dos doentes no grupo placebo(3).		Cenicriviroc e no grupo com o uso de placebo. Os efeitos adversos de gravidade moderada detetados com maior frequência (como fadiga, diarreia e cefaleias) foram semelhantes aos encontrados em estudos anteriores com o Cenicriviroc(47).
Pentoxifilina (PTX)	-Inibidor da fosfodiesterase e do TNF- α (TNF- α é uma citocina pró-inflamatória implicada na patogénese da NASH)(41)	1.Em adultos com NASH, no grupo em foi administrado PTX, verificou-se que após 1 ano: - 50% dos doentes tiveram uma redução do <i>NAS score</i> ≥ 2 pontos (no grupo placebo o mesmo correu em apenas 15% dos doentes); - melhorias a nível da esteatose, da inflamação e da fibrose hepática(41). 2.Num outro ensaio clínico em adultos não se verificou diferenças dos valores séricos das aminotransferases e da histologia hepática entre o grupo tratado com PTX e o grupo placebo(41). 3.Numa metanálise recente em adultos , conclui-se que o tratamento com PTX se associava a uma diminuição: - do peso corporal - dos valores séricos de aminotransferases e do TNF- α -inflamação hepática(41).	-Até à data não existem ensaios clínicos em crianças(41).	A incidência dos efeitos adversos foi, em geral, semelhante no grupo em que se usou a PTX e no grupo em que se usou o placebo. No entanto, foi detetado com maior frequência a ocorrência de náuseas e vômitos nos doentes que utilizaram PTX(48).

ARAI- Antagonista do receptor de angiotensina II; HTA-Hipertensão arterial; NAFLD- Fígado Gordo Não Alcoólico; DM2- Diabetes Mellitus 2; TC Tomografia computadorizada; ALT- Alanina aminotransferase; AST- Aspartato aminotransferase; TA- tensão arterial; OCA- Ácido Obeticoico; FXR- Recetor farnesoide X; NASH- Esteato-Hepatite Não Alcoólica; *NAS score- NAFLD Activity Score*; PPAR- Recetor ativado por proliferador do peroxissoma; FDA- *Food and Drug Administration*; RME- Elastografia por Ressonância Magnética; PTX- Pentoxifilina;

Cirurgia Bariátrica

A cirurgia bariátrica pode resultar numa diminuição significativa do peso corporal(20). Num estudo longitudinal prospetivo com adolescentes verificou-se que a média de diminuição do IMC foi de cerca de 30% um ano após a realização do bypass gástrico em Y-de-Roux ou da gastrectomia vertical. Neste mesmo estudo longitudinal, 3 anos após a cirurgia bariátrica, verificou-se uma diminuição do peso corporal, cuja média foi de cerca de 28%(20).

Esta diminuição do IMC associa-se, tipicamente, a uma melhoria ou mesmo resolução de comorbilidades associadas com a obesidade, tais como dislipidémia, hipertensão arterial, resistência à insulina, diabetes e SAOS, um ano ou dois depois da cirurgia(20).

Uma das indicações propostas por várias *guidelines* de cirurgia bariátrica em adolescentes é a NASH grave, tendo em conta a forte associação entre as comorbilidades associadas à obesidade e o NAFLD e o facto de estudos em adultos submetidos a cirurgia bariátrica demonstrarem resolução da NASH, um ou dois anos após a cirurgia, numa elevada percentagem de doentes(20).

Em 2015 a ESPGHAN sugeriu a cirurgia bariátrica como uma medida a ponderar no tratamento de adolescentes com obesidade grave e NASH com fibrose hepática significativa após falência de outras modalidades terapêuticas efetuadas previamente(49).

Um estudo recente avaliou a eficácia da cirurgia bariátrica no tratamento da NASH em adolescentes obesos, ao comparar a gastrectomia vertical com as intervenções de estilo de vida. Um ano depois, verificou-se que a gastrectomia vertical demonstrou melhores resultados do que as intervenções de estilo de vida na regressão da NASH e diminuição de fibrose hepática(41).

As *guidelines* da NASPGHAN não recomendam a cirurgia bariátrica como uma opção terapêutica específica do NAFLD, uma vez que ainda existem poucos dados acerca deste procedimento nos adolescentes com a patologia em questão. No entanto, referem que a cirurgia bariátrica pode ser ponderada em adolescentes com IMC $\geq 35\text{Kg/m}^2$ com NAFLD e sem cirrose, mas com outras comorbilidades graves (DM2, SAOS grave, hipertensão intracraniana idiopática) suscetíveis de sofrer melhorias com a cirurgia(20).

De acordo com a ESPGHAN a cirurgia bariátrica pode ser uma hipótese terapêutica em adolescentes com IMC $>40\text{Kg/m}^2$ com comorbidades maior (DM2, SAOS moderada a grave com índice de apneia e hipopneia >15 , pseudotumor cerebri ou NASH com fibrose hepática significativa) ou um IMC $> 50\text{Kg/m}^2$ com comorbidades menos graves (hipertensão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose ou SAOS com índice de apneia hipopneia >5). A ESPGHAN refere ainda como critérios para a cirurgia bariátrica nos adolescentes, a existência de tentativas prévias de perda de peso através de dieta e intervenções de estilo de vida, entre outras (Anexo 4)(49).

Como contraindicações à cirurgia, a ESPGHAN inclui problemas de abuso de substâncias, obesidade de causa passível de ser corrigida medicamente, existência de alguma incapacidade que possa colocar em causa a aderência ao tratamento pós-cirúrgico, estar grávida ou a amamentar(49).

Follow-up

A frequência ideal do seguimento ou reavaliação do NAFLD ainda não foi estabelecida na população pediátrica(20,50). O desafio principal é a identificação das crianças com maior probabilidade de progressão da doença para uma forma mais grave da mesma, uma vez que a frequência do *follow-up* pode depender da gravidade da doença(50).

Um acompanhamento médico mais frequente pode ser benéfico em relação ao aconselhamento nutricional e da atividade física nas crianças obesas ou com excesso de peso e pode contribuir para uma boa adesão ao tratamento, como demonstrado nos adultos(20).

Vários estudos têm sido realizados com vista a identificar marcadores não invasivos que permitam avaliar a progressão da doença hepática, no entanto a biopsia hepática mantém-se o *gold standard* no diagnóstico e na monitorização do NAFLD(50).

A NASPGHAN recomenda o seguimento das crianças com NAFLD pelo menos uma vez por ano para monitorizar a progressão da doença, avaliar a adesão e o sucesso do tratamento e se necessário realizar ajuste ou alteração da terapêutica. Quando o tratamento consiste em modificações do estilo de vida, a NASPGHAN refere que um seguimento médico mais frequente pode ser benéfico. Recomenda ainda que a biopsia

hepática, com o intuito de avaliar a progressão da doença e monitorizar o tratamento, seja repetida dois a três anos depois da realização da primeira biópsia, especialmente em doentes com novos fatores de risco ou com fatores de risco já existentes desde o momento do diagnóstico como DM2, NASH ou fibrose(20).

Conclusão

O NAFLD tornou-se a principal causa de doença hepática crónica em idade pediátrica, principalmente pela prevalência crescente da obesidade infantil.

A prevalência desta patologia é um fator de grande preocupação, uma vez que o NAFLD pode evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular com necessidade de transplante hepático ou consequências fatais. O rastreio torna-se assim de enorme importância, uma vez que a identificação do NAFLD numa fase precoce com implementação de modificações de estilo de vida torna possível a regressão da doença.

O teste de rastreio recomendado pela NASPGHAN é o doseamento sérico de ALT. Porém, doentes com NAFLD podem apresentar valores séricos de ALT sem alterações, ou seja, perante valores normais de ALT não é possível excluir a doença.

O *gold standard* para o diagnóstico definitivo de NAFLD mantém-se a biópsia hepática. No entanto, é um método invasivo e com complicações associadas que podem pôr em risco a vida do doente.

Vários métodos não invasivos, como métodos de imagem e a combinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos, têm sido desenvolvidos de modo a permitir a distinção entre esteatose simples e NASH, a identificação dos diferentes graus de esteatose e fibrose hepática e a monitorização da evolução da doença, sem que haja necessidade, num futuro próximo, de recorrer à biópsia hepática.

O tratamento de primeira linha recomendado na população pediátrica são as modificações de estilo de vida, com melhoria dos hábitos alimentares e atividade física, dada a forte associação entre esta patologia e a obesidade. A combinação da dieta com a atividade física demonstrou uma melhoria a nível das enzimas e da histologia hepática. Contudo, são necessários mais estudos com vista a determinar a percentagem de perda de peso corporal que é necessária perder e o tipo de dieta associados a melhorias do NAFLD.

As medidas farmacológicas têm como alvo os fatores que contribuem no desenvolvimento do NAFLD como a resistência à insulina, o stress oxidativo, a obesidade e a microbiota intestinal. Porém, ainda não existem estratégias farmacológicas estabelecidas no tratamento do NAFLD sendo necessário um maior número de ensaios clínicos com amostras maiores, com follow-up a longo prazo e em que seja avaliada a eficácia dos mesmos na regressão da doença.

Em suma, de modo a definir estratégias de rastreio, de diagnóstico, de tratamento e follow-up no NAFLD é essencial um melhor conhecimento da etiopatogenia e da história natural da doença e a existência de métodos não invasivos que permitam um diagnóstico preciso e o seguimento da evolução da doença de uma forma mais fácil e segura, que colmatem as limitações da biopsia hepática.

Agradecimentos

À Dra. Sara Azevedo pela importância que teve na minha formação enquanto assistente e pela sua orientação, apoio e disponibilidade que possibilitaram a realização do meu trabalho final de mestrado.

À minha família por acreditarem em mim, pelo apoio, força e carinho que tornam os impossíveis possíveis e me incentivam a ser persistente e a não desistir dos meus sonhos.

Aos meus amigos por terem tornado este percurso de 6 anos mais fácil e inesquecível.

Bibliografia

1. Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Sharma BC, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis. *Hepatology* [Internet]. 2018 Sep 4; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.30251>
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328–57.
3. Shah J, Okubote T, Alkhouri N. Overview of updated practice guidelines for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;14(7):407–14.
4. Uppal V, Mansoor S, Furuya KN. Pediatric Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2016;18(5). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11894-016-0498-9>
5. Selvakumar PKC, Kabbany MN, Nobili V, Alkhouri N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Hepatic and Extrahepatic Complications. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(3):659–75.
6. ESAL. Hepamap: Prospects for liver disease research in the EU. 2015;24–34. Available from: http://www.easl.eu/medias/EASLimg/News/EASL_HEPAMAP_Full_Report.pdf
7. Associação Europeia para o Estudo do Fígado (EASL) AE para o E da D (EASD) e AE para o E da O (EASO). Normas de Orientação Clínica da EASL, EASD e EASO sobre a abordagem da doença hepática não alcoólica. *J Hepatol*. 2016;64:1388–402.
8. Ranucci G, Spagnuolo MI, Iorio R. Obese children with fatty liver: Between reality and disease mongering. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8277–82.
9. Panera N, Barbaro B, Corte C Della, Nobili V, Alisi A. A review of the pathogenic and therapeutic role of nutrition in pediatric non-alcoholic fatty liver

- disease. *Nutr Res* [Internet]. 2018;58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.002>
10. WHO | Childhood overweight and obesity [Internet]. Who. 2017. Available from: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood/en/>
 11. Ciocca M, Ramonet M, Álvarez F. Non-alcoholic fatty liver disease : a new epidemic in children. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):563–8.
 12. Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2018;11(4):92–4.
 13. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(5):700–13.
 14. Alkhater SA. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease : an overview. *Obes Rev*. 2015;16:393–405.
 15. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From “two hit theory” to “multiple hit model.” *World J Gastroenterol*. 2018;24(27):2974–83.
 16. Mann JP, Valenti ML, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis* [Internet]. 2018;38:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1627456>
 17. Kaspser D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. HARRISON’s principles of internal medicine 19th Edition. 2399-2407 p.
 18. Neves S, Assunção F De, Christian N, Sorte B, Alves CD, Mendes PSA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathophysiology in obese children and adolescents: update. *Nutr Hosp*. 2017;34(3):727–30.
 19. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017;377(21):2063–72.
 20. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, Caprio S, Daniels SR, Kohli R, et al.

- NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nu. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–34.
21. Goyal NP, Schwimmer JB. The Progression and Natural History of Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2015; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2015.10.003>
 22. Nobili V, Alisi A, Grimaldi C, Liccardo D, Francalanci P, Monti L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma in a 7-year-old obese boy: Coincidence or comorbidity? *Pediatr Obes.* 2013;9:e99–102.
 23. Schwimmer JB. Clinical advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2016 May;63(5):1718–25.
 24. Kim JY, Cho J, Yang HR. Biochemical predictors of early onset non-alcoholic fatty liver disease in young children with obesity. *J Korean Med Sci.* 2018;33(16).
 25. Alkhouri N. Putting it all together: Noninvasive diagnosis of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease in adults and children. *Clin Liver Dis.* 2017;9(6):134–7.
 26. Alkhouri N, Mccullough AJ. Noninvasive Diagnosis of NASH and Liver Fibrosis Within the Spectrum of NAFLD. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2012;8(10):661–8.
 27. Peleg N, Issachar A, Sneh-Arbib O, Shlomai A. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2017;49(10):1133–8.
 28. Mandelia C, Kabbany MN, Conjeevaram Selvakumar PK, Alkhouri N. The search for noninvasive methods to identify liver fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Biomark Med.* 2018;12(3):265–73.

29. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: A predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med.* 2009;7(21).
30. Nobili V, Alkhouri N, Alisi A, Ottino S, Lopez R, Manco M, et al. Retinol-Binding Protein 4: A Promising Circulating Marker of Liver Damage in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(5):575–9.
31. Chalasani N, Deeg MA, Crabb DW. Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1497–502.
32. Ratziu V, Giral P, Munteanu M, Messous D, Mercadier A, Bernard M, et al. Screening for liver disease using non-invasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest and NashTest) in patients with hyperlipidaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(2):207–18.
33. Fleet SE, Lefkowitz JH, Lavine JE. Current Concepts in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46:217–31.
34. Di Martino M, Koryukova K, Bezzi M, Catalano C. Imaging Features of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Children.* 2017;4.
35. El-Koofy N, El-Karaksy H, El-Akel W, Helmy H, Anwar G, El-Sayed R, et al. Ultrasonography as a non-invasive tool for detection of nonalcoholic fatty liver disease in overweight/obese Egyptian children. Vol. 81, *European Journal of Radiology.* 2012. p. 3120–3.
36. Harris N, Nadebaum D, Christie M, Gorelik A, Nicoll A, Sood S, et al. Acoustic radiation force impulse accuracy and the impact of hepatic steatosis on liver fibrosis staging. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;60(5):587–92.
37. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, Afdhal N, Bedossa P, Friedrich-Rust M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237–64.
38. de Lédinghen V, Wong GLH, Vergniol J, Chan HLY, Hiriart JB, Chan AWH, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-

- alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):848–55.
39. Braun HA, Faasse SA, Vos MB. Advances in Pediatric Fatty Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):949–68.
 40. Africa JA, Newton KP, Schwimmer JB. Lifestyle Interventions including Nutrition, Exercise, and Supplements for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Dig Dis Sci*. 2016;61(5):1375–86.
 41. Liyanagedera S, Williams RP, Veraldi S, Nobili V, Mann JP. The Pharmacological Management of NAFLD in Children and Adolescents. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(11):1225–37.
 42. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078–93.
 43. Vos MB, Jin R, Konomi J V, Cleeton R, Cruz J, Karpen S, et al. A randomized , controlled , crossover pilot study of losartan for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4(109).
 44. Neuschwander-Tetri B, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Natta ML Van, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non- cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65.
 45. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome ProliferatorLActivated ReceptorLa and Ld, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150:1147–59.
 46. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, et al. The ASK1 Inhibitor Selonsertib in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized, Phase 2 Trial. *Hepatology*. 2018;67(2):549–59.
 47. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of

- Nonalcoholic Steatohepatitis With Fibrosis. *Hepatology*. 2018;67(5):1754–67.
48. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan J, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline Improves Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Hepatology*. 2011;54(October 2010):1610–9.
49. Nobili V, Vajro P, Dezsofi A, Fischler B, Hadzic N, Jahnel J, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN hepatology committee position statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(4):550–61.
50. Nobili V, Socha P. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Thinking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(2):188–92.

Anexos

Anexo 1: Parâmetros laboratoriais realizados perante suspeita de NAFLD em idade pediátrica (adaptado de Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee, 2012)(13)

TABLE 3. Laboratory workup in children with suspected NAFLD

Metabolic function and liver tests

Basic profile: blood counts, standard liver function tests, fasting glucose and insulin, urea and electrolytes, coagulation, INR, ALT/AST ratio

Lipid profile (cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol), lipoproteins

Glucose tolerance test (OGTT), glycosylated hemoglobin

Calculation of HOMA-IR, ISI-gly as markers for insulin resistance

Thyroid function tests

Tests for exclusion of other main causes of hepatic steatosis

Serum lactate, uric acid, iron, ferritin, pyruvate

Serum copper, ceruloplasmin levels, 24-hour urinary copper

Sweat test

Antibodies against tissue transglutaminase IgA and total IgA

α_1 -Antitrypsin levels and phenotype when indicated

Amino and organic acids

Plasma-free fatty acids and acyl carnitine profile

Urinary steroid metabolites

Other specific tests as suggested by history and examination (eg, viral hepatitis panel, serum immunoglobulins, liver autoantibodies)

Modified from (7,8). ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; HDL = high-density lipoprotein; HOMA-IR = homeostatic model assessment; INR = international normalized ratio; ISI-gly = insulin sensitivity index; LDL = low-density lipoprotein; OGTT = oral glucose tolerance test.

Anexo 2: Algoritmo de diagnóstico proposto pela ESPGHAN para crianças com suspeita de NAFLD (adaptado de Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position paper of the ESPGHAN hepatology committee, 2012) (13)

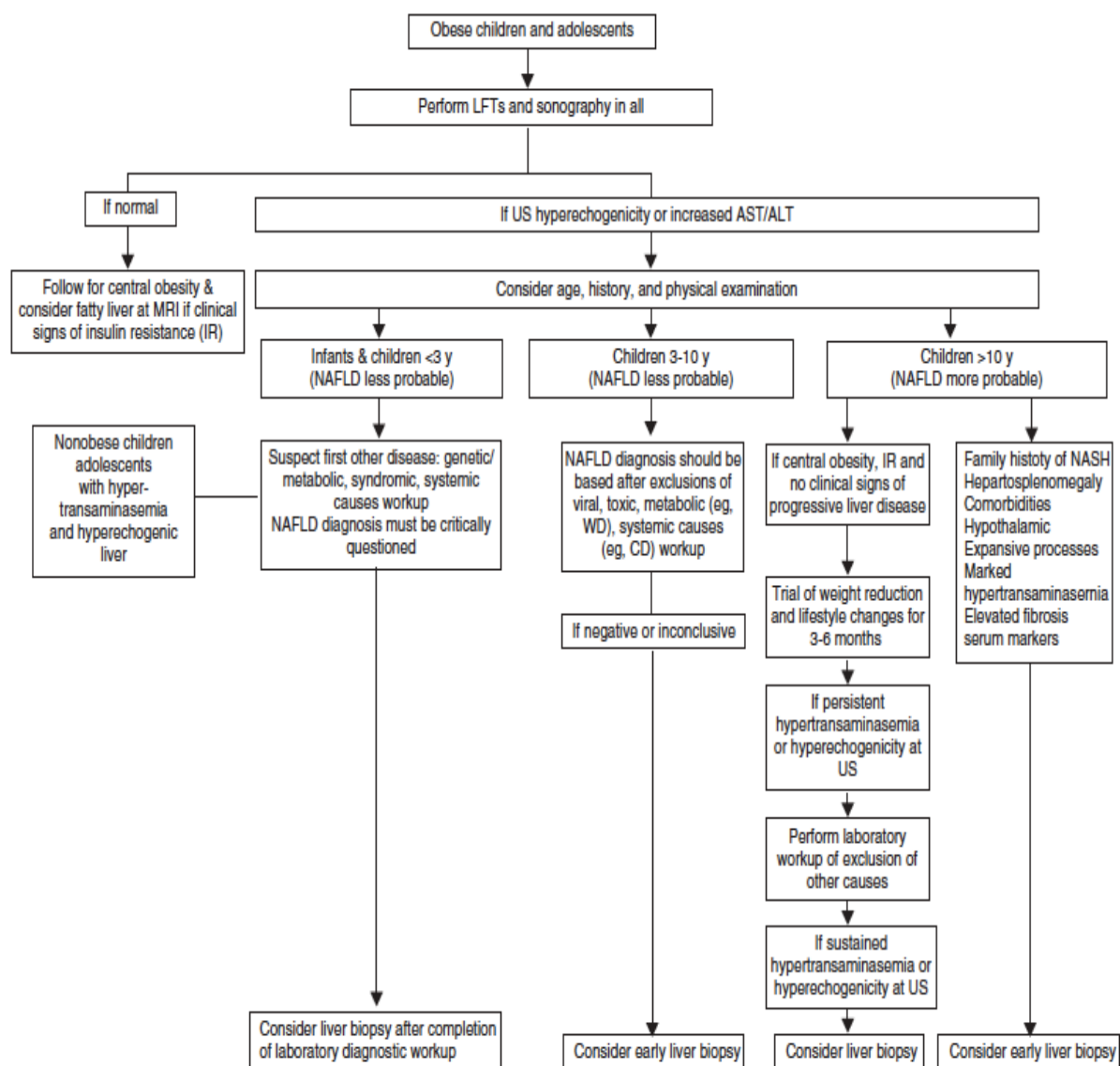


FIGURE 1. Overall management algorithm for children with suspected nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). CD = celiac disease; LFTs = liver function tests; MRI = magnetic resonance imaging; US = ultrasound; WD = Wilson disease.

Anexo 3: Algoritmo de diagnóstico proposto pela NASPGHAN em crianças com NAFLD (adaptado de NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children, 2017) (20)

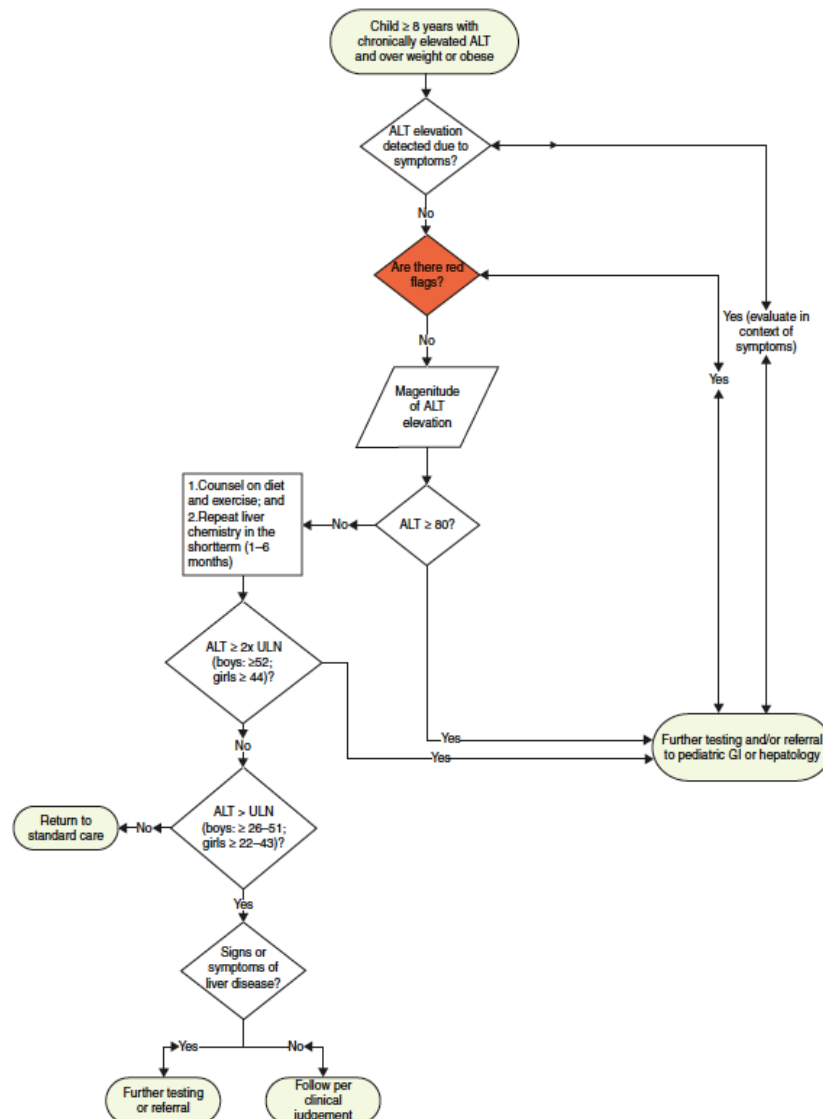


FIGURE 1. An algorithm proposed by the expert committee on NAFLD (ECON) group. Further research is likely to alter the algorithm. The steps are suggested courses of action and should be interpreted within the clinical scenario of individual patients. ALT = alanine aminotransferase; GI = gastrointestinal; NAFLD = nonalcoholic fatty liver disease; ULN = upper limit of normal.

Additional testing for chronic liver diseases to consider:

Screening labs: Complete blood count (CBC) with differential, AST, bilirubin (total, conjugated), alkaline phosphatase, GGT, international normalized ratio (INR), albumin, total protein, hemoglobin A1c

Exclude infections (eg, hepatitis A IgM, hepatitis B surface antigen, hepatitis C antibody, other chronic viral infections)

Exclude endocrine disorders (thyroid-stimulating hormone [TSH], free thyroxine [T4])

Exclude autoimmune causes of ALT elevation (total IgA, total IgG and tissue transglutaminase antibody, antinuclear antibody, antismooth muscle antibody, anti-liver-kidney microsomal antibody)

Exclude genetic causes of ALT (ceruloplasmin and/or 24-hour urine copper, lysosomal acid lipase, alpha-1 antitrypsin phenotype)

Imaging: Abdominal ultrasound to rule out anatomical abnormalities or assess features of portal hypertension, magnetic resonance imaging, or spectroscopy to measure hepatic fat

Liver biopsy (histology, copper measurement, stain for microvesicular fat, assess fibrosis)

Red flags for advanced liver disease—chronic fatigue, gastrointestinal (GI) bleeding, jaundice, splenomegaly, firm liver on examination, enlarged left lobe of the liver, low platelets, low white blood cell count, elevated direct bilirubin, elevated international normalized ratio (INR), long history of elevated liver enzymes (>2 years).

Anexo 4: Critérios adicionais para a cirurgia bariátrica (adaptado de Indications and Limitations of Bariatric intervention in Severely Obese Children and Adolescents with and without Nonalcoholic Steatohepatitis: ESPGHAN hepatology committee position statement, 2015) (49)

TABLE 2. Additional criteria for surgery in adolescents
Have attained 95% of adult stature
Have failed to attain a healthy weight with previously organized behavioral/medical treatments
Demonstrate commitment to psychological evaluation perioperatively
Avoid pregnancy for 1 year after surgery
Will adhere to nutritional guidelines after surgery
Have decisional capacity and will provide informed assent/consent, as age appropriate
Modified from (13).